

This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at http://books.google.com/



Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

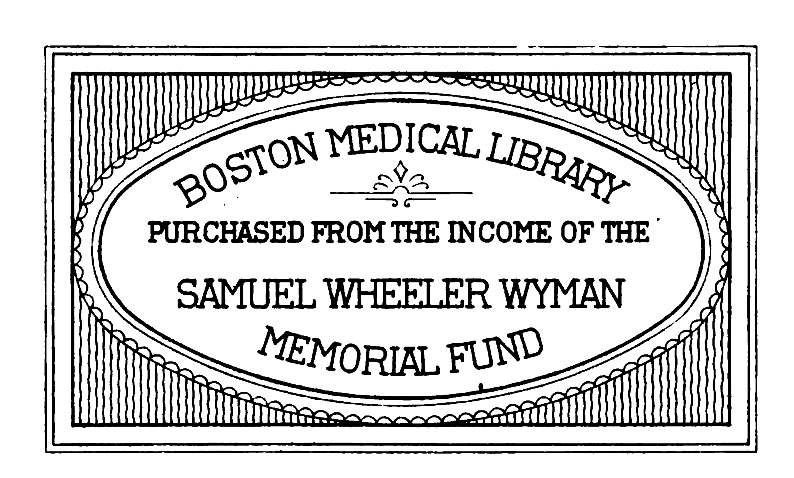
Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.
+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.
+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.
+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter http://books.google.com durchsuchen.


BOSTON MEDICAL LIBRARY
PURCHASED FROM THE INCOME OF THE
SAMUEL WHEELER WYMAN
MEMORIAL FUND



20 —
[illegible]

22. A. 567

Handbuch
der
experimentellen Pathologie und Pharmakologie.

Von

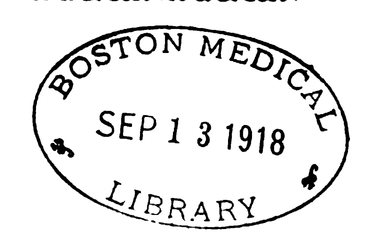
PROF. DR. MED. R. HEINZ
IN ERLANGEN.

Erster Band. Zweite Hälfte.

Mit 134 Abbildungen im Text.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.
1905.

Alle Rechte vorbehalten.



Inhaltsübersicht.

VI. Kapitel.

Muskelsystem.

VII. Kapitel.

Herz.



Kapitel VI.

Muskelsystem.

A. Allgemeiner Teil.

Bewegungserscheinungen beobachten wir bereits an den niedersten Organismen. Sie dienen teils der Lokomotion, teils der Nahrungsaufnahme. Die Bewegungsfähigkeit ist eine allgemeine Eigenschaft des tierischen Protoplasmas. Mit der fortschreitenden Entwickelung der Organismenwelt bildet sich für die Bewegung des Ganzen wie der Teile ein besonderes Gewebe aus: das Muskelgewebe. Dasselbe erscheint in dreierlei Formen: Es bildet als quergestreifte Muskulatur die den äußeren Bewegungen dienenden Muskeln; als glatte Muskulatur ist es den Wandungen der Hohlorgane des Verdauungskanales, des Bronchialbaumes, der Exkretionsröhren, der Gefäße etc. eingelagert; als Herzmuskulatur setzt es den die Ernährungsflüssigkeit umtreibenden Motor zusammen. Die Leistungen des Herzmuskels und ihre Beeinflussung durch Pharmaka werden in einem besonderen Kapitel eingehend geschildert werden. Die Eigenschaften der Gefäßwände wie der Wandungen der inneren Hohlorgane werden in den von diesen Gegenständen handelnden Abschnitten besprochen. Jedoch soll das allgemeine physiologische Verhalten der glatten Muskulatur im Anschluß an das der quergestreiften Muskeln eine Schilderung am Ende dieses Kapitels finden. — Hier besprechen wir zunächst die Funktionen des quergestreiften Wirbeltiermuskels.

Der quergestreifte Muskel der Wirbeltiere setzt sich aus Muskelfasern zusammen. Die Muskelfasern*) stellen umgewandelte, enorm vergrößerte Zellen dar. Sie besitzen eine Breite von 10 bis 100 μ und können eine Länge von 5 bis 12 cm erreichen. Innerhalb kurzer Muskeln verlaufen daher die Muskelfasern durch die ganze Länge des Muskels, während in längeren Muskeln mehrere Reihen von Fasern einander folgen, indem die zugespitzten Enden sich schräg aneinander legen und durch Kittsubstanz miteinander verbunden sind. Im embryonalen Leibe bestehen keine oder nur geringe Dickenunterschiede; nach der Geburt erfolgt ein ungleiches Dickenwachstum der Muskelfasern, dessen Intensität abhängig ist: 1. von der Funktion des Muskels — beim Erwachsenen besitzen starke Muskeln dicke, zarte Muskeln dünne Fasern; 2. von dem Ernährungszustand des Individuums — es können Unterschiede um das Dreifache des Kalibers bestehen; 3. von der Größe des Geschöpfes — größere Tiere besitzen dickere Muskelfasern als kleinere. Unter dem Mikroskop erscheinen die Muskelfasern einmal deutlich quergestreift, zweitens

*) Vgl. Stöhr, Lehrbuch der Histologie, 11. Aufl., Jena 1905.

— weniger deutlich — längsgestreift. Durch gewisse Reagentien (z. B. Chromsäurelösung) kann man die Längsstreifung deutlicher machen bezw. einen Zerfall der Muskelfaser in feine, Querstreifung zeigende Fäden, die sogenannten Muskelfibrillen, herbeiführen. Die Fibrillen sind die kontraktilen Formelemente der Muskelfaser. Sie sind umgewandeltes Protoplasma; sie stellen aber nicht etwa ein Umwandlungsprodukt in dem Sinne wie Bindegewebsfibrillen oder wie Knorpel- oder Knochensubstanz, also inaktive Ausscheidungsprodukte, dar, sondern sie sind ein höchst aktiver Bestandteil der Muskelzelle. Die Fibrillen sind in Bündel geordnet, sogenannte Muskelsäulchen; dieselben werden durch das Sarkoplasma zusammengehalten und mit den benachbarten Fibrillenbündeln vereinigt. Das Sarkoplasma ist der indifferenziert gebliebene Teil der Muskelzelle. Es enthält feine, aus Fett, Lezithin etc. bestehende „interstitielle Körnchen“. Ferner sind in das Sarkoplasma die Kerne oder Muskelkörperchen eingelagert. Dieselben liegen zu mehreren in der Längsrichtung der Faser, sind 9—13 μ lang, 3—4 μ breit und besitzen 1—2 Nukleolen. Sie sind von kleinen Ansammlungen körnigen Sarkoplasmas umgeben. Die Kerne liegen bei den Säugetieren vorzugsweise an der Oberfläche der Muskelfaser, bei den Amphibien in deren Innerem. Das Sarkoplasma ist bei den niederen Tieren (Avertebraten) reichlicher entwickelt als bei den höheren. Jede Muskelfaser ist von einer strukturlosen Hülle, einem Ausscheidungsprodukt des Protoplasmas der Muskelzelle, dem Sarkolemma, umschlossen.

Es gibt zwei Arten von Muskelfasern, protoplasmareiche, trübe und protoplasmaarme, helle Fasern. Bei manchen Tieren (z. B. Kaninchen) kann man ganze trübe oder rote (M. soleus, semitendinosus) und helle oder blasse Muskeln (M. adductor magnus) unterscheiden. Die Fasern der roten Muskeln sind reicher an Protoplasma (Sarkoplasma), sie zeigen weniger ausgeprägte Querstreifung, deutlichere Längsstreifung; sie haben im allgemeinen einen geringeren Durchmesser aber zahlreichere, zwischen den Fibrillen liegende Muskelkerne. Die blassen Muskelfasern sind meist breiter, ärmer an Sarkoplasma; sie haben spärlichere Kerne, die direkt unter dem Sarkolemma liegen; ihre Querstreifung ist dichter und vollkommener, ihre Längsstreifung weniger hervortretend. Während bei den einen Tieren (Kaninchen, Puter, Stör) die zwei Muskelfaserarten voneinander geschieden in besonderen Muskeln auftreten, finden sie sich bei anderen (z. B. auch beim Menschen) in demselben Muskel vereint. Die weißen Muskelfasern sind gleichzeitig die „flinken“ Fasern. Bei der Reizung zeigen sie geringere Latenz; ihre Kontraktionsdauer ist kürzer; sie sind reizbarer; die Kontraktionswelle pflanzt sich in ihnen rascher fort. Aus weißen und roten Fasern bestehende, gemischte Muskeln können im aufsteigenden Schenkel bezw. am Gipfel ihrer Zuckungskurve zwei Erhebungen zeigen, die erste von der Kontraktion der flinken, weißen, die zweite von der der langsameren, roten herrührend. Muskeln, die aus weißen Fasern bestehen, haben eine größere Hubhöhe und entwickeln bei der Einzelzuckung eine beträchtlichere absolute Kraft; bei der tetanischen Kontraktion stehen sie dagegen in bezug auf Arbeitsleistung hinter den roten Muskeln bedeutend zurück. Die weißen Muskeln vollführen die flinken Einzelzuckungen, die roten den physiologischen Tetanus. Im allgemeinen enthalten diejenigen Muskeln die meisten roten, protoplasmareichen Fasern, die eine starke bezw. anhaltende Arbeit zu leisten haben (Atemmuskeln, Kaumuskeln, Augenmuskeln).

Die Muskelfasern sind von Bindegewebe umgeben, dem Perimysium internum, in das reichliche Blutkapillaren und spärliche Lymphkapillaren eingelagert sind.

Zahlreiche Muskelfasern bilden ein Muskelbündel; mehrere Muskelbündel setzen einen Muskel zusammen. Jede Muskelfaser bildet ein physiologisches Ganzes.

Das Muskelgewebe ist auf das engste mit dem Nervengewebe verknüpft; zu jeder Muskelfaser tritt eine Nervenfaser heran und ist mit ihr durch eigentümlich gestaltete Endapparate verbunden. Die zuführenden Nerven der Muskeln sind motorische (und trophische?) Fasern, die abführenden sind sensible Fasern. Die sensiblen Fasern leiten im normalen Zustand dem Zentralnervensystem keine Erregungen zu, abgesehen von dem „Lagegefühl"; sie werden gereizt durch Ermüdungsstoffe oder durch von außen eingedrungene Schädlichkeiten (Trichinose), oder durch im Muskel — z. B. durch Entzündung — entstandene toxische Produkte (Muskelrheumatismus).

Wir kommen jetzt zur Betrachtung der Lebenseigenschaften des Muskels.

Der lebende Muskel zeigt große Dehnbarkeit, d. h. er wird durch verhältnismäßig geringe Gewichte um einen beträchtlichen Teil seiner Länge gedehnt. Der Muskel zeigt ferner bedeutende Elastizität, d. h. er kehrt nach Abhängung des dehnenden Gewichtes annähernd vollständig zu seiner ursprünglichen Länge zurück. Der Muskel verhält sich, wie auch andere organisierte bezw. organische Gebilde, z. B. die Gefäßwand bezw. ein Kautschukfaden, betreffs seiner Elastizität abweichend von anorganischen elastischen Gebilden. Bei einem Stahldraht erfolgt auf Belastung mit 1 n, 2 n, 3 n ... g eine Ausdehnung um 1 m, 2 m, 3 m ... Teile: also ist die Dehnung dem spannenden Gewicht direkt proportional; die Dehnungskurve ist eine Gerade. Beim Muskel des Frosches oder des Kaninchens verhält sich die Sache ganz anders: bei gleicher Zunahme der Belastung verkürzt sich der Muskel immer weniger, je größer bereits die Belastung ist: der Elastizitätskoeffizient (die Zahl, die angibt, um wieviel ein Körper von bestimmter Beschaffenheit, welcher 1 m lang ist und 1 qcm Querschnitt hat, bei einer Belastung von 1 kg gedehnt wird) nimmt bei steigender Spannung des Muskels immer mehr ab.

Die Dehnungskurve des Muskels ist also nicht eine gerade Linie wie bei nicht organisierten Körpern, sondern nähert sich in ihrer Form einer Hyperbel. In Fig. 31 sind die Belastungen als Abszissen, die zugehörigen Dehnungen des Muskels als Ordinaten (nach unten) eingetragen; die die Endpunkte der Ordinaten verbindende Linie ist die Dehnungskurve des Muskels.

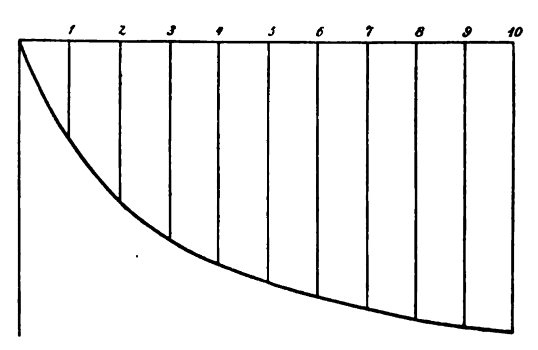


Fig. 31. Dehnungskurve des Muskels.

Wenn wir an einen Frosch- oder Kaninchenmuskel ein Gewicht anhängen, so wird er rasch zu einer bestimmten Länge ausgedehnt. Diese Länge bleibt aber nicht konstant, sondern der Muskel dehnt sich langsam

noch ein Stück weiter: wir bezeichnen dies als „elastische Nachdehnung“. Die Elastizität des Muskels ist zwar bedeutend, aber nicht ganz vollkommen. Ist das dehnende Gewicht abgehoben, so zieht sich der Muskel rasch zusammen; diesem ersten Zusammenziehen folgt ein langsames zweites, das ihn noch etwas weiter verkürzt, und das man als „elastische Nachschrumpfung“ bezeichnen kann.

Die Elastizität des kontrahierten Muskels ist geringer als die des untätigen Muskels, d. h. der erstere wird durch das gleiche Gewicht stärker gedehnt als der letztere. Fig. 32 zeigt bei a^0 die Länge des unbelasteten untätigen, bei c^0 die Länge des unbelasteten kontrahierten Muskels an; a^1, a^2, a^3... gibt die Länge des durch 1 n, 2 n, 3 n... g belasteten untätigen Muskels, c^1, c^2, c^3... die des durch die gleichen Gewichte belasteten kontrahierten Muskels wieder. Die Linie a^0, a^1, a^2, a^3...x ist die Dehnungskurve des ruhenden, die Linie c^0, c^1, c^2...x die Dehnungskurve des kontrahierten Muskels. Die Linien $a^1 c^1$, $a^2 c^2$ etc. geben die Hubhöhen des Muskels bei den betreffenden Gewichten wieder. Das zwischen den Linien a^0, a^1, a^2 . . . x und c^0, c^1, c^2 . . . x eingeschlossene Flächenstück gibt ein Maß für die Arbeitsleistung des Muskels: es wird als Arbeitsdiagramm bezeichnet. (Ausführlicheres hierüber siehe bei der Erörterung der Arbeit von Dreser im „Speziellen Teil“.)

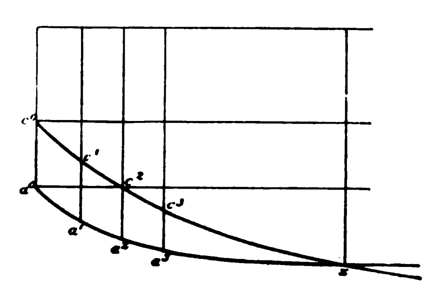


Fig. 32. Dehnungskurve des kontrahierten (c^0, c^1, c^2, c^3 . . . x) und des erschlafften Muskels (a^0, a^1, a^2, a^3 . . . x).

Der Punkt x, entsprechend der Belastung P_x, zeigt, daß bei dieser Belastung die Länge des tätigen und des untätigen Muskels gleich ist. Wenn man daher bei der Belastung P_x den Muskel reizt, so bekommt man eine Hubhöhe = Null; der Muskel ist nicht imstande, das Gewicht zu heben.

Noch ein weiterer Punkt in der Dehnungskurve des kontrahierten Muskels ist von Interesse. Bei einer gewissen Belastung P_2, bei der der kontrahierte Muskel c_2 erreicht, ist die Dehnung desselben = $c^0 a^0$, d. h. der tätige Muskel hat bei dieser Belastung dieselbe Länge. wie der untätige Muskel bei der Belastung Null. Um die Belastung P_2 zu finden, bei welcher dieser Fall eintritt, kann man folgendes Verfahren einschlagen: Man unterstützt den mit dem Muskel verbundenen Hebel, so daß er durch angehängte Gewichte nicht gedehnt werden kann, und sucht dasjenige Gewicht, welches der Muskel, wenn er gereizt wird, eben gerade nicht mehr zu heben vermag. Dieses Gewicht ist ein Ausdruck für die Größe der Energie, mit welcher der Muskel aus seinem natürlichen Zustand in die Verkürzung überzugehen strebt: es gibt die Kraft des Muskels an (s. auch weiter unten).

Den Muskeln werden von den motorischen Nerven Impulse zu Bewegungen zugeführt. Die Impulse gehen von den Zentren in Gehirn und Rückenmark aus. In ihrem Verlauf zwischen Zentral- und Endorganen werden die Nerven nur unter ganz exzeptionellen Bedingungen erregt, und zwar meistens mechanisch (z. B. durch einen Tumor), kaum je chemisch, indem die die Nervenfasern einhüllenden Scheiden gegen

chemische Einflüsse (Entzündungs- oder Infektionsprodukte) sehr resistent sind. Bei unseren physiologischen Versuchen reizen wir umgekehrt besonders häufig den zutretenden Nervenstamm — oder wir lassen den Reiz direkt auf den Muskel selbst wirken. Die uns zur Verfügung stehenden Reize — mechanische, thermische, chemische, elektrische — vermögen den Muskel (direkt oder vom Nerven aus) zu mannigfachen Leistungen zu veranlassen. Wir dürfen aber nie vergessen, daß die durch unsere Reize hervorgerufenen Einzelzuckungen oder tetanischen Kontraktionen durchaus nicht ohne weiteres mit den physiologischen Leistungen der Muskeln in Parallele zu setzen sind. Bei den durch künstliche Reize herbeigeführten Kontraktionen fehlt die so unendlich feine Anpassung bezüglich Schnelligkeit, Dauer und Intensität, die die willkürliche Tätigkeit der Muskeln auszeichnet.

Wenn wir einen Muskel direkt — z. B. durch den elektrischen Strom — reizen, so reizen wir stets Muskelsubstanz plus den in ihr verlaufenden Endabschnitten der motorischen Nerven. Wir besitzen aber bekanntlich in dem Kurare ein Mittel, um die motorischen Nervenendigungen auszuschalten; wir betrachten den kuraresierten Muskel als physiologisch-entnervten Muskel.

Der kuraresierte Froschmuskel zeigt übrigens andere Erregbarkeitsverhältnisse als der nicht kuraresierte Muskel. Biedermann findet die Muskeln kuraresierter Frösche im allgemeinen erregbarer als die nicht kuraresierter. Nach Zennek zeigen sich insbesondere Unterschiede bei der Einwirkung chemischer Reize. Ammoniak, Äther, Chloroform wirken in den verschiedensten Konzentrationen auf den kuraresierten Muskel viel stärker als auf den normalen; jener zieht sich innerhalb kürzerer Zeit und auch stärker zusammen als der nicht kuraresierte. Sehr auffallend sind die Unterschiede, wenn man kuraresierte und nicht kuraresierte Froschsartorien in $\frac{1}{10}$ n-Fluornatriumlösung bringt. Die ersteren ziehen sich stärker zusammen, drehen sich um die innere Seite und zeigen mehr tetanische Kontraktionen. Die nicht kuraresierten dagegen drehen sich spiralig und erzittern fortwährend in schnellen kurzen Zuckungen*).

Wir reizen den Muskel durch elektrische, mechanische, thermische und chemische Reize. Bei allen Reizen haben wir bezüglich der Wirkung zu unterscheiden zwischen Einzelreizung und Dauerreizung (bezw. auch periodischer Reizung). Jeder Reiz muß eine bestimmte Größe erreichen, um zu einer Erregung des Muskels zu führen. Nach der Intensität des für eine Erregung eben ausreichenden Reizes bemessen wir die Erregbarkeit des Muskels. Die Erregbarkeit der Muskeln ist einmal individuell sehr verschieden; ferner sind bei demselben Individuum die Muskeln verschiedener Gebiete oft verschieden erregbar; schließlich wird die Erregbarkeit durch äußere Einflüsse verändert, und zwar kann die Erregbarkeit für verschiedenartige (elektrische, thermische, chemische, mechanische) Reize ganz verschiedenartig beeinflußt werden.

Betrachten wir zunächst das Verhalten eines Muskels bei Einzelreizung, z. B. durch einen kräftigen Induktionsschlag. Auf einen solchen antwortet der Muskel durch eine Zusammenziehung plus unmittelbar sich anschließender Erschlaffung. Fick hat zuerst gelehrt, Zusammenziehung und Erschlaffung des Muskels bei der „Zuckung“ als gesonderte Phasen eines zusammengehörigen Vorganges aufzufassen.

*) Vgl. Biedermann, „Elektrophysiologie“ in „Ergebnisse der Physiologie“, I. Jahrg., 2. Abt., S. 126.

Wenn der Muskel ganz unbelastet ist, z. B. auf Quecksilber schwimmt, behält der gereizte Muskel auch nach der Erschlaffung seine kontrahierte Gestalt, wenn nicht eine dehnende Kraft einwirkt. Es muß daher, um die Verkürzung und Wiederausdehnung eines Muskels aufzuschreiben, letzterer stets mit einem wenn auch noch so leichten Hebel verbunden werden, der durch seinen Zug den verkürzten Muskel nach der Erschlaffung wieder zur Verlängerung bringt.

Dem Empfang der Erregung folgt nicht unmittelbar der Beginn der Muskelkontraktion. Die zwischen beiden verstreichende Zeit nennt man bekanntlich Latenzzeit. Sie ist nach den neuesten, mit allen Kautelen ausgeführten Bestimmungen für den Froschmuskel = 0,004—0,006 Sekunden gefunden worden. [HELMHOLTZ hatte einen bedeutend größeren Wert: 0,01 Sekunde, angegeben*)].

Wenn man einen Froschmuskel auf einem schnellaufenden Registrierapparat seine Zuckung (auf einen kräftigen Induktionsschlag als Reiz) aufzeichnen läßt, so erhält man die sogenannte Muskelkurve. Dieselbe ist auch bei gleichem Muskel und gleichem Reiz außerordentlich verschieden je nach dem Apparat, an dem man den Muskel schreiben läßt. Der einfachste Muskelschreiber ist ein einarmiger Hebel, vorn mit einer Schreibspitze, an dem der Muskel mittels eines Fadens oder Häkchens angreift, und der sich um eine in Spitzen ohne Reibung laufende Achse dreht (siehe Fig. 33). Mit einem solchen leichten, unbelasteten Hebel schreibt der Muskel eine Kurve, wie Fig. 34 sie zeigt.

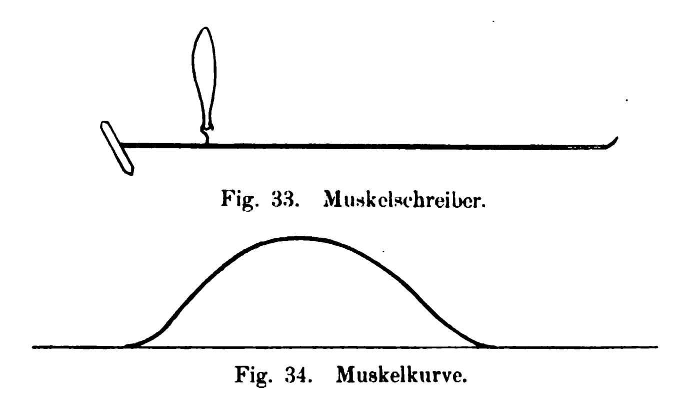


Fig. 33. Muskelschreiber.

Fig. 34. Muskelkurve.

Eine solche Kurve ist, wie man sagt, „ohne Schleuderung“ geschrieben. Benutzen wir dagegen einen schweren Schreibhebel oder befestigen wir an dem leichten Hebel unterhalb des Angriffspunktes des Muskels ein Gewicht, so ist zunächst eine weitaus größere Kraft erforderlich, um den Hebel überhaupt in Bewegung zu setzen. Die in Bewegung gesetzte Masse behält vermöge ihrer Trägheit die Bewegung mit der der Masse erteilten Anfangsgeschwindigkeit bei; der Hebel wird nach oben geschleudert und bewegt sich von einem gewissen Augenblick an ganz frei, ohne den Muskel zu belasten. Die Muskelkurve gibt die Zuckung des Muskels kombiniert mit der Eigenbewegung des Hebels wieder: sie ist „mit Schleuderung“ geschrieben.

Wie kann man nun den Muskel, und zwar auch den arbeitenden, d. h. belasteten Muskel seine Zuckung möglichst ohne Schleuderung schreiben lassen? Eine Zuckung, in deren ganzem Verlauf der Muskel fortwährend unter der gleichen Spannung steht, nennen wir eine „isotonische Zuckung“. Wir können die Schleuderung möglichst klein machen, wenn wir den Schreibhebel möglichst leicht gestalten und die von

*) BIEDERMANN, a. a. O., S. 122.

dem arbeitenden Muskel zu hebende Last nicht direkt unter dem Muskel selbst, sondern (unter entsprechender Vergrößerung ihres Gewichtes) an der Achse des Schreibhebels angreifen lassen. Dann ist der Bewegungsimpuls, den die Last von dem sich kontrahierenden Muskel empfängt, ein unvergleichlich geringerer, und die Kurve nähert sich einer idealen isotonischen. Die Anordnung für Aufzeichnung isotonischer Muskelkurven zeigt Figur 35.

Die isotonische Muskelkurve zeigt die Verkürzung des Muskels bei gleichbleibender Spannung an (ἴσος = gleich, τονος = Spannung). Es interessiert aber weiterhin, die Änderung der Spannung des Muskels zu messen, die derselbe auf einen elektrischen (oder anderen momentan wirkenden) Reiz erleidet, wenn man gleichzeitig die Verkürzung des Muskels unmöglich macht. Hierzu dient folgendes Verfahren (vgl. Fig. 36). Der Muskel greift an einem Hebel an, der durch eine starke Spiralfeder an einer unverrückbaren Unterlage befestigt ist. Trifft den Muskel ein Induktionsschlag, so sucht er die Spiralfeder zu dehnen. Die Stärke der Feder ist so gewählt, daß der Muskel sie eben gerade um ein Minimum dehnen kann, so daß der Muskel selbst nur eine minimale, praktisch zu vernachlässigende Verkürzung erleidet. Die Änderung der Spannung, gemessen durch die minimale Hebelverschiebung, wird durch den — im Verhältnis zum Angriffspunkt sehr langen — Schreibhebel auf einen schnell rotierenden berußten Zylinder übertragen. Wir erhalten dann eine isometrische Zuckungskurve. Die isometrische Muskelkurve gibt die Änderung der Spannung an, die der zuckende Muskel bei gleichbleibender Länge erfährt (ἴσος = gleich, μετρον = Maß, Länge). (Den absoluten Wert der Muskelspannung bei der Zuckung erfährt man, wenn man an Stelle des Muskels nacheinander Gewichte von 100, 200, 300, 400 etc. Gramm die Spiralfeder spannen läßt.) Anstatt der Spannung einer elastischen Feder kann man besser noch die Torsion eines elastischen Stabes benutzen.

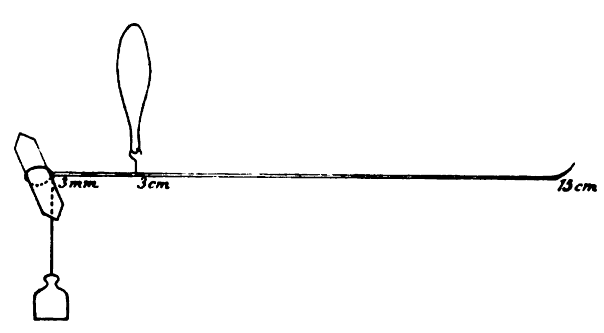


Fig. 35. Anordnung für Gewinnung einer isotonischen Muskelkurve.



Fig. 36. Anordnung für Gewinnung einer isometrischen Muskelkurve.

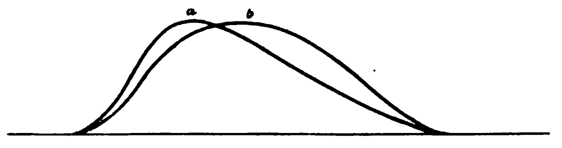


Fig. 37. *a* = isometrische, *b* = isotonische Zuckungskurve des Muskels.

Bei der isometrischen Zuckung nimmt die Spannung viel rascher zu als bei der isotonischen Zuckung die Verkürzung; das Maximum der Spannung ist eher erreicht als das Maximum der Verkürzung (siehe Fig. 37.)

Wenn wir einen Muskel unbelastet sich kontrahieren lassen, so leistet er keine Arbeit. Lassen wir ihn dagegen Gewichte heben, so leistet er bei jeder Zusammenziehung Arbeit. Die Arbeit des Muskels ist gleich dem Produkt von gehobenem Gewicht mal Hubhöhe. Belasten wir den Gastrocnemius eines Frosches nacheinander mit 10, 20, 30, 40, 50 g, so nehmen die Zuckungshöhen zunächst zu; der Muskel verkürzt sich also bei einer Belastung von 50 g vollkommener als bei 10 g Belastung. Von einer Belastung von 50—100 g an vermag der Muskel das Gewicht nur zu immer geringerer Höhe zu heben. Fig. 38 gibt die Lasten als Abszissen-, die Hubhöhen als Ordinatenwerte wieder. Wir sehen nach anfänglicher kurzer Steigerung (bis 100 g Belastung) die Hubhöhen kontinuierlich fallen. Die Abnahme der Zuckungshöhen geschieht aber nicht proportional der Belastung, sondern viel langsamer, so daß bis zu einer gewissen Grenze die Arbeitsleistung zunimmt. In Fig. 39 sind die Gewichte als Abszissen, als Ordinaten dagegen die geleistete Arbeit = Gewicht mal Hubhöhe, eingetragen. Die Muskelarbeit (bei Einzelzuckung) steigt also bis zu einer Belastung von z. B. 300 g, um von da ab wieder abzunehmen.

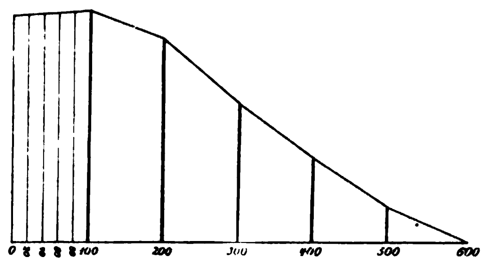


Fig. 38. Hubhöhen des Muskels bei verschiedener Belastung.

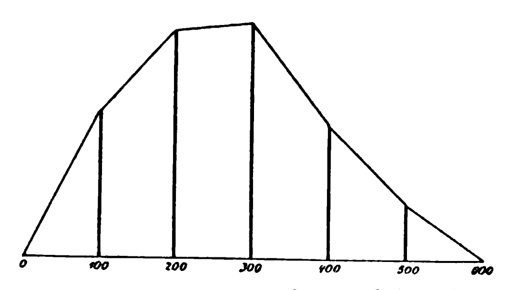


Fig. 39. Arbeitsleistung des Muskels bei verschiedener Belastung.

Bei den bisher geschilderten Versuchen ließen wir die Gewichte an dem frei nach oben wie nach unten beweglichen Muskelhebel angreifen, und zwar entweder direkt unter dem Angriffspunkt des Muskels, oder, um isotonische Zuckungen zu erhalten, an der Hebelachse selbst. (In letzterem Falle müssen natürlich die Gewichte entsprechend vergrößert werden, also z. B., wenn der Angriffspunkt des Muskels von der Mitte der Hebelachse 1,5 cm, der Halbmesser der Achse 1,5 mm beträgt, um das 10fache). Es wird hierbei der Muskel durch die Belastung zunächst gedehnt. Wenn wir nun reizen, so schreibt der Muskel eine „Belastungskurve". Wir können aber die vorherige Dehnung des Muskels durch das zu hebende Gewicht verhüten und zwar in einfachster Weise dadurch, daß wir unter dem Muskelhebel eine kräftige, leicht verstellbare Schraube anbringen, auf deren (glattem) Ende der Muskelhebel fest aufliegt. Eine solche Versuchsanordnung zeigt Fig. 40. Hängen wir jetzt ein Gewicht an, so wird der Muskel durch dasselbe nicht gedehnt. Reizen wir nun den

Muskel, so beginnt er nicht gleich vom ersten Moment an das Gewicht zu heben (also sich zu verkürzen), sondern er steigert zunächst seine Spannung (schreibt also den Anfangsteil einer isometrischen Kurve) so lange, bis diese Spannung die durch die Last bewirkte übertrifft; dann erst beginnt er sich zu verkürzen. Wir sagen, der Muskel schreibt eine „Unterstützungskurve".

Vergleicht man die Arbeitsleistung des „belasteten" und die des „unterstützten" Muskels, so findet man die des ersteren weitaus größer, als die des letzteren. Die Arbeitsleistung des Muskels wird also durch Erhöhung der Anfangsspannung beträchtlich vermehrt.

Mittels der Unterstützungsmethode kann man auch die „absolute Kraft" des Muskels bestimmen. Hängt man an den unterstützten Muskel immer schwerere Gewichte, so wird seine Spannung immer größer werden müssen, ehe er sich zu verkürzen beginnen kann. Schließlich kommt man zu einem Gewicht, das der Muskel eben noch um ein Minimum zu heben vermag. Dieses Gewicht stellt diejenige Belastung dar, die der Kontraktionskraft des Muskels gerade gleich ist, und wird als Maß der Muskelkraft benutzt.

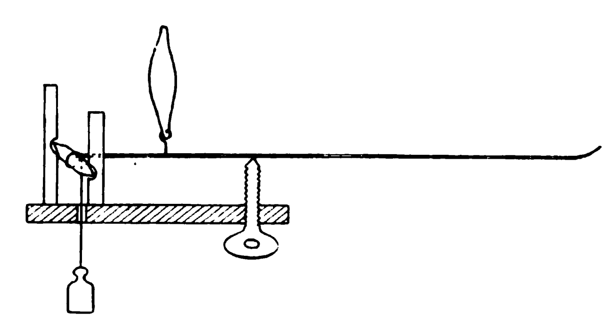


Fig. 40. Vorrichtung zur Gewinnung von Unterstützungszuckungen.

Läßt man einen Muskel bei gleicher Belastung und gleich starkem Reiz in gleichen Zeitabständen nach einander zucken, so vollführt er zunächst mehrere hundert Einzelzukkungen von gleicher Höhe und gleicher Dauer. Dann aber werden einmal die Zuckungshöhen niedriger (also die Arbeitsleistung geringer), außerdem werden die Zuckungen gleichzeitig immer gedehnter. Dies sind die charakteristischen Zeichen der Ermüdung des Muskels. Fährt man mit der Reizung fort, so werden die Zuckungen immer kleiner und flacher, bis schließlich der Muskel sich gar nicht mehr zusammenzieht: der Muskel ist erschöpft. Durchspülung des Muskels mit Blutserum oder physiologischer Kochsalzlösung, der etwas Na_2CO_3 zugesetzt ist, oder auch nur längere Ruhe läßt den Muskel sich wieder erholen, und er kann nun eine neue (wenn auch weit kürzere) Zuckungsreihe schreiben. — Bezüglich der Erscheinungen bei der Ermüdung zeigt der Froschmuskel scheinbar prinzipielle Verschiedenheiten gegenüber dem Warmblütermuskel*). Wenn man einen Warmblütermuskel eine Zuckungsreihe bei einem Reizintervall von 1—2 Sekunden schreiben läßt, so ist die Zuckungsdauer zunächst für Hunderte von Zuckungen gleich. Bei dem Froschmuskel macht sich dagegen schon nach wenigen Reizen eine immer mehr zunehmende Dehnung der Kurve geltend; die Zuckungshöhen dagegen bleiben noch lange Zeit vollkommen gleich. Die Erscheinung der zunehmenden Dehnung fällt aber, wie ROLLETT ge-

*) BIEDERMANN, „Elektrophysiologie" in „Ergebnisse der Physiologie", I, 2, S. 123.

zeigt hat, fort, wenn man nur die Intervalle zwischen den einzelnen Reizen hinlänglich vergrößert. Es ist also die Größe des Zeitintervalls für die Erhaltung der Dauer der Einzelzuckung maßgebend. Reizt man den Froschmuskel in Reizintervallen von 6 Sekunden, so fehlt — wie beim Warmblüter — die Dehnung der Zuckungen, ehe der Abfall der Zuckungshöhen eingetreten ist.

Wenn ein Muskel von zwei Reizen nacheinander in einem Zeitintervall, das kleiner als die Zuckungsdauer des Muskels ist, getroffen wird, so summiert sich die Wirkung des zweiten Reizes zu der des ersten, und die Verkürzung des Muskels wird jetzt größer als nach einem einmaligen Reiz (s. Fig. 41 *a*). Folgen sich zahlreiche solche Reize, so ergibt sich eine Kontraktionskurve von weitaus größerer Höhe, als die Einzelzuckung sie zeigt, mit wellenförmigen Erhebungen und Senkungen (s. Fig. 41 *b*). Folgen sich die Reize aber in noch kürzeren Intervallen (20 und mehr in 1 Sekunde), so fallen die Einzelerhebungen fort und die Kontraktionskurve zeigt einen geraden Verlauf (s. Fig. 41 *c*). Diese Kontraktionsform des Muskels heißt Tetanus. Der Tetanus stellt also eine Dauerkontraktion des Muskels dar. Er wird hervorgerufen durch häufig unterbrochene elektrische oder mechanische, sowie durch kontinuierlich wirkende thermische oder chemische Reize. Bei dem Tetanus ist die Verkürzung des Muskels eine weit größere als bei der Einzelzuckung. Dementsprechend ist auch die Arbeitsleistung eine weit höhere. Die Verkürzung des Muskels im Tetanus kann über 50 Proz. betragen, während sie bei der Einzelzuckung nur = ca. 20 Proz. ist.

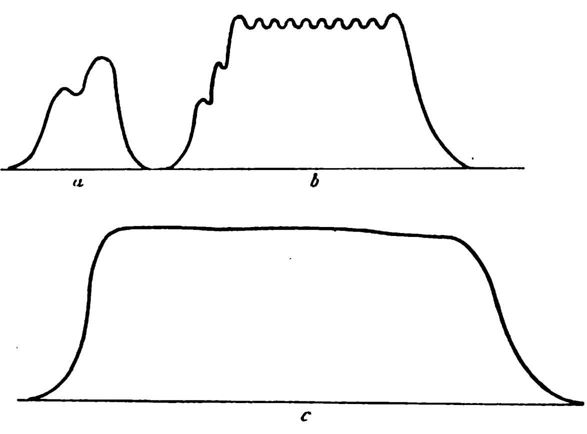


Fig. 41. Entstehung des Tetanus.

Als Muskelgifte bezeichnen wir Pharmaka, die, im Säftestrom in genügender Menge kreisend, auf die Muskeln eine spezifische Wirkung ausüben. Die Muskelgifte müssen also zu der Muskelsubstanz eine spezielle chemische Verwandtschaft haben. Welcher Art diese Verwandtschaft ist, läßt sich allerdings zurzeit nicht sagen.

Die Muskelgifte entfalten ihre Wirkungen nicht bei allen Tieren und nicht bei jeder Applikationsweise gleichmäßig. Sie müssen, wie bemerkt, in genügender Menge im Blute kreisen, um Wirkungen hervorzubringen. Manche Stoffe, die bei direkter Applikation oder bei Einspritzung in das Gefäßsystem die Muskeln schwer schädigen, werden vom Magendarmkanal aus, manche selbst vom subkutanen Gewebe aus, so langsam resorbiert, daß eine genügende Konzentration im Blute nicht zustande kommt. Andere wieder, wie z. B. die Kalisalze, werden zwar rasch resorbiert aber ebenso rasch aus dem Organismus wieder ausge-

schieden; daher ist bei intrastomachaler Verabreichung eine Kalivergiftung nicht hervorzubringen. Viele Stoffe zeigen deutliche Muskelgiftwirkung nur beim Frosch, nicht beim Säugetier: nur beim Frosch können genügend große Mengen ausreichend lange im Körper kreisen, um spezielle Muskelwirkungen hervorzurufen; beim Warmblüter werden durch so hohe Konzentrationen anderweitige Störungen herbeigeführt, die früher zu Beendigung des Lebens führen, ehe es zu einer ausgeprägten Veränderung der Muskelsubstanz kommt. So z. B. kann man das Erstarren der Muskelsubstanz durch Koffein nur beim Frosch, nicht beim Säugetier beobachten.

Die Untersuchung eines Muskelgiftes wird zweckmäßig damit beginnen, zu ermitteln, welche Veränderungen an dem Frosch- bezw. Säugetiermuskel durch Einlegen in eine (der Gewebsflüssigkeit des betreffenden Tieres isotonische) Lösung des zu untersuchenden Stoffes hervorgebracht wird. Diese Versuche können dadurch ergänzt werden, daß man das Gift in isotonischer Lösung in das Hauptgefäß einer Extremität einspritzt, weil auf diese Weise das Pharmakon mit sämtlichen Muskelfasern gleichmäßig und gleichzeitig in Berührung kommt.

Sodann wird das Gift in steigenden Mengen Fröschen subkutan oder intravenös beigebracht, während gleichzeitig eine Extremität durch Unterbindung der zuführenden Gefäße vor dem Eindringen des Giftes geschützt wird und zur Kontrolle dem vergifteten Gliede gegenüber dient. Schließlich wird am Warmblüter untersucht, ob bei intravenöser bezw. subkutaner Beibringung des Giftes Änderungen in der Muskeltätigkeit zu beobachten sind. Bei resorptiven Vergiftungen wird man zweckmäßig den mit dem Myographion in Verbindung gebrachten aber noch mit dem übrigen Körper verbundenen und von Blut durchströmten Muskel (in verschiedenen Vergiftungsstadien) untersuchen, was sich am Gastrocnemius von Frosch wie Kaninchen leicht bewerkstelligen läßt.

1. Die Einwirkung der Muskelgifte auf den Muskel kann eine solche sein, daß durch sie der Muskel in seiner Struktur tiefgreifend verändert und damit natürlich funktionsunfähig gemacht wird. Diese Veränderungen können zweierlei Natur sein:

a) Der Muskel wird weiß, undurchsichtig und schrumpft zusammen: derart wirken z. B. die Saponinsubstanzen.

b) Der Muskel nimmt Aussehen und Konsistenz des totenstarren Muskels an: solche Veränderungen werden z. B. durch Koffeinsubstanzen an den Muskeln von Landfröschen herbeigeführt.

2. Die Muskeln, die die unter 1 beschriebenen Veränderungen aufweisen, zeigen naturgemäß Änderungen ihres elastischen Verhaltens. Die durch Saponinsubstanzen geschädigten Muskeln haben ihre Elastizität fast völlig eingebüßt. Der koffeinstarre Muskel zeigt, ähnlich wie der totenstarre, Vermehrung der Dehnbarkeit und Verminderung der Elastizität.

Der Muskel kann aber auch Änderungen seines elastischen Verhaltens zeigen, ohne daß seine Struktur makro- oder mikroskopisch irgendwelche Änderungen zeigt. Wir haben dabei immer zu trennen die Dehnbarkeit, d. h. die Verlängerung des Muskels durch ein bestimmtes Gewicht — und die Elastizität, d. h. den Grad der Vollständigkeit, mit dem der Muskel nach Abheben des Gewichtes seine frühere Länge wieder erreicht.

3. Die zu untersuchende Substanz kann, ohne sinnfällige Änderungen der Muskelstruktur zu bewirken, den Muskel lähmen. Dies tun z. B. Apomorphin, Emetin, Tartarus stibiatus, Kupfersalze und andere Brech-

mittel bezw. Metallsalze. (Bei langsamer bezw. oft wiederholter, mäßiger Einwirkung können bei diesen Substanzen eventuell auch strukturelle Änderungen der Muskelsubstanz, Verfettung etc., eintreten.) Die aufgeführten, den Muskel rasch lähmenden Substanzen (die aber nebenbei noch mannigfache andere Wirkungen hervorrufen können), werden neben denjenigen Substanzen, die die Muskeln in ihrer Struktur tiefgreifend verändern (Saponine, Koffeinsubstanzen etc.) zuweilen als „Muskelgifte im engeren Sinne" bezeichnet. — Die Muskeln werden aber des weiteren gelähmt durch die allgemeinen Narkotika, falls diese nur in genügender Konzentration einwirken (Chloroform, Äther etc.), ferner durch alle Protoplasmagifte, die ja (s. die Definition im III. Kapitel) auf alles lebende Protoplasma abtötend einwirken.

4. Die zu untersuchende Substanz wirkt erregend auf die Muskeln ein. Viele Substanzen, die den Muskel schließlich lähmen bezw. in seiner Struktur verändern, wirken im Anfang erregend auf die Muskelsubstanz. Die Erregung äußert sich entweder in beständigen Zuckungen der einzelnen Muskelfasern („Muskelflimmern") oder in Kontraktionen zusammengehöriger Muskelbündel oder ganzer Muskeln, die entweder tonisch, klonisch oder rhythmisch sein können. Wenn wir an der Muskulatur einer Extremität Bewegungen beobachten, so konstatieren wir zunächst durch Durchschneidung der zuführenden Nerven, ob dieselben nicht etwa vom Zentralnervensystem aus veranlaßt sind. Bleiben die Zuckungen bestehen, so injizieren wir dem Tiere Kurare oder legen die abgetrennte zuckende Extremität in Kurarelösung: verschwinden hierauf die Zuckungen (wie z. B. bei Guanidin), so waren dieselben durch Erregung intramuskulärer nervöser Apparate verursacht. Nur wenn die Muskelbewegungen auch nach der Kuraresierung bestehen bleiben, haben wir es mit einer direkten Muskelwirkung zu tun. — Muskelzuckungen werden durch zahlreiche Salzlösungen hervorgebracht. Hierbei haben wir zu unterscheiden, was physikalische (Konzentrations-) Wirkung, was spezifische (chemische) Wirkung ist. Nicht-isotonische (insbesondere hyperisotonische) Salzlösungen bewirken schon an und für sich Muskelzuckungen. Um solche Konzentrationswirkungen auszuschließen, müssen wir die zu untersuchenden Stoffe in isosmotischen Lösungen anwenden. Dem Froschmuskel isosmotisch ist eine 0,6 % NaCl-Lösung. Übrigens bewirkt auch eine 0,6 % Lösung von Chlornatrium in reinem destillierten Wasser an sich schon idiomuskuläre Zuckungen. Dieselben beginnen freilich erst nach 1 Stunde und später (während z. B. eine äquimolekulare Lösung von FlNa sofort Zuckungen hervorruft, die aber schon nach 30 Minuten aufhören). Die durch NaCl erregten Zuckungen werden durch einen schon sehr geringen Kalziumzusatz (z. B. von 0,026 Proz., dem Gehalt des Blutserums an Ca) aufgehoben. In destilliertem Wasser treten idiomuskuläre Zuckungen nicht auf, auch nicht in der NaCl-Lösung isotonischen Lösungen von Rohrzucker oder Traubenzucker. Das destillierte Wasser beeinträchtigt aber in anderer Weise die Lebensfähigkeit der Muskeln stark; anderseits lassen auch die Zuckerlösungen die Erregbarkeit und andere Eigenschaften des Muskels nicht ungeändert, so daß es streng genommen keine Lösung gibt, die bloß eine osmotische Bedeutung für lebende Gewebe hätte.

5. Das Pharmakon wirkt auf die Erregbarkeit des Muskels verändernd ein. Es kann dieselbe entweder steigern oder herabsetzen. Der Lähmung der Muskeln durch giftige Substanzen (Protoplasmagifte, narkotische Substanzen, Muskelgifte, s. str.) geht ein Stadium der ver-

minderten Erregbarkeit voraus, das je nach der Intensität der Einwirkung rascher oder langsamer abläuft. Die direkt reizenden Substanzen steigern im allgemeinen auch die Erregbarkeit. — Unter der Erregbarkeit des Muskels pflegen wir — falls nichts anderes hinzugesetzt wird — die Erregbarkeit gegen elektrische Reize zu verstehen. Die Erregbarkeit gegen faradische Reize messen wir durch den Abstand der sekundären von der primären Spirale des Induktionsapparates, bei dem eben Zuckung bezw. Tetanus auftritt. Die Erregbarkeit des Muskels gegen galvanische Reize untersuchen wir mittels des Rheochords: wir bestimmen die Stromstärke, bei der die erste Öffnungszuckung eintritt. — Es ist aber notwendig, die Erregbarkeit nicht nur für elektrische Reize, sondern auch für andersartige Reize: für mechanische, thermische und chemische Erregungen zu bestimmen, da die Erregbarkeit gegenüber verschiedenen Reizen ganz verschiedenartig verändert sein kann*).

6. Die Form der Zuckungskurve. — Die verschiedenen Muskeln haben durchaus nicht die gleiche Form der Zuckungskurve. Kaltblütermuskeln verhalten sich anders wie Warmblütermuskeln; Krötenmuskeln zucken langsamer als Froschmuskeln etc. Aber auch bei demselben Individuum zeigen verschiedene Muskeln oft verschiedene Zuckungsform. Selbst in demselben Muskel sind in vielen Fällen Fasern von verschiedener Erregbarkeit und Zuckungsform enthalten („rote" und „blasse" Muskeln, s. oben). Der rote M. soleus vom Kaninchen verfällt bei 10 Reizen pro Sekunde in fast vollkommenen Tetanus, während der weiße M. gastrocnemius medius bei derselben Reizfrequenz mit deutlich hervortretenden Einzelzuckungen reagiert. Sehr deutliche Unterschiede bestehen auch bezüglich der mechanischen Erregbarkeit: die der roten ist weitaus größer als diejenige der weißen.

Durch Pharmaka kann nun

a) das Latenzstadium der Muskelzuckung verändert — verlängert oder verkürzt — sein;

b) kann die Höhe der Zuckung verändert sein. Bei muskellähmenden Giften nimmt die Höhe der Zuckung allmählich ab; bei erregenden bezw. erregbarkeitssteigernden Substanzen kann sie zunehmen.

c) Die Dauer der Zuckung kann verändert sein. Bei Ermüdung nimmt, wie oben ausgeführt, die Zuckungsdauer zu. Viele Stoffe steigern (insbesondere beim Frosch) die Ermüdbarkeit außerordentlich (s. unten), so daß sich schon sehr bald eine Verlängerung der Zuckung geltend macht. — Andere Stoffe besitzen eine spezifische Wirkung, indem sie von Anfang an die Muskelzuckung ganz außerordentlich verlangsamen. Dies tut bekanntlich in ausgesprochenem Maße das Veratrin. Derartige Stoffe sind an parallelfaserigen (Sartorius) wie an fächerförmig gebauten Muskeln (Gastrocnemius) — ferner an Muskeln mit roten, weißen und gemischten Fasern — an Kaltblüter- und Warmblütermuskeln zu untersuchen. Es ist darauf zu achten, ob die Verlängerung den aufsteigenden oder den absteigenden Ast der Muskelkurve oder beide betrifft. Oft ist der aufsteigende Ast unverändert: die Verkürzung erfolgt prompt, aber die Wiederausdehnung ist eine äußerst langsame. In anderen Fällen folgt auf ein rasches Ansteigen ein rasches Absinken mit sich anschließendem neuerlichen, mehr allmählichem Aufsteigen (Funkesche Nase.)

7. Die Arbeitsleistung des Muskels ist verändert. Man prüft dieselbe in der oben geschilderten Weise bei Einzelzuckung oder bei

*) Vgl. Biedermann, „Elektrophysiologie", in „Ergebnisse der Physiologie", I, 2, S. 125.

Tetanus. Ferner kann man mittels des Unterstützungsverfahrens die absolute Muskelkraft bei Einzelreizung bezw. Tetanus prüfen. — Die Arbeitsleistung kann vermindert sein: dies trifft bei vielen Muskelgiften s. str., narkotischen Giften und Protoplasmagiften zu. Sie kann ferner vermehrt sein: eine solche Vermehrung ist für Koffein, Kreatinin und ähnliche Stoffe erwiesen worden.

8. Der Ablauf der Ermüdungserscheinungen ist verändert. — Viele Muskelgifte scheinen bei oberflächlicher Untersuchung keine Abnahme der Erregbarkeit bezw. der Abeitsleistung hervorzurufen: die erste Zuckung tritt bei demselben Rollenabstand auf wie bei dem Kontrollmuskel, und der Muskel hebt bei der Zuckung ein Gewicht zu annähernd derselben Höhe wie ein normaler Muskel. Gleichwohl kann die Leistungsfähigkeit des Muskels ganz außerordentlich herabgesetzt sein. Wiederholt man nämlich die Reizungen, so zeigt sich schon nach kurzer Zeit ein Erlahmen. Ein normaler Muskel zeigt die oben beschriebenen Ermüdungserscheinungen erst nach einer Reihe von mehreren hundert Zuckungen; bei Stoffen, die die Ermüdbarkeit beschleunigen, treten sie schon nach wenigen Reizungen ein. Eine derartige Wirkungsweise zeigen die primären, sekundären, tertiären Amine der aliphatischen Reihe, weniger ausgesprochen die Ammoniumbasen und in geringem Grade auch das Kurare. — Ein etwas anderes Verhalten zeigen die Muskeln von Fröschen, die mit Blei oder anderen Schwermetallen vergiftet sind. Sie zeigen ebenfalls starke Abnahme ihrer Gesamtleistung, aber nicht regelmäßig wie bei den aufgeführten Stoffen; sie vollführen vielmehr unregelmäßige, bald schwächere, bald kräftigere Kontraktionen, wie das im „Speziellen Teile“ ausführlich geschildert werden wird.

B. Methodologischer Teil.

Über Myographien. — Ein Myographion ist ein Instrument zur graphischen Registrierung der Muskeltätigkeit. Die bekanntesten Myographien sind die von HELMHOLTZ, PFLÜGER, FICK, DUBOIS-REYMOND. Sie finden sich in jedem Lehrbuch der Physiologie beschrieben*). Diese Myographien dienen vor allem der Analyse der zeitlichen Vorgänge bei der Muskelzuckung (der Latenzdauer, der Dauer der Verkürzung und der Verlängerung). Die registrierende Schreibfläche bewegt sich im allgemeinen bei ihnen mit außerordentlicher Geschwindigkeit. — Betrachten wir das HELMHOLTZsche Myographion, so erkennen wir sofort, daß wir isotonische Zuckungskurven mit diesem Instrument nicht aufnehmen können, da der Schreibhebel desselben relativ sehr schwer ist. Auf den kleinen Schreibflächen der oben genannten Myographien lassen sich ferner immer nur einzelne oder sehr wenige Zuckungen nacheinander registrieren; man kann daher mittels derselben auch keine Ermüdungsreihen aufschreiben. Sie besitzen ferner meist keine Vorrichtungen zur Ausführung von Unterstützungszuckungen, also läßt sich die absolute Muskelkraft mit ihnen nicht ermitteln. Die Instrumente sind, wie bemerkt, für Untersuchungen

*) Vgl. LANGENDORFF, Physiologische Graphik. Leipzig und Wien 1891, S. 273 ff.

nach ganz bestimmten Richtungen adaptiert und für diese Zwecke hervorragend geeignet, aber sie sind keine Universalapparate. Ein Universalmyographion gibt es nicht. Es ist auch gar nicht wünschenswert, daß ein solches konstruiert werde, denn es ist nicht möglich, daß ein und derselbe Apparat für ganz verschiedenartige Messungen gleich vollständige Genauigkeit erlaube.

Für pharmakologische Untersuchungen brauchen wir ein Myographion, das

1. die Elastizität des Muskels genau zu messen erlaubt;
2. Veränderungen der (isotonischen bezw. isometrischen) Zuckungskurve deutlich wiedergibt;
3. die Muskelarbeit genau zu messen gestattet;
4. Ermüdungsreihen von Muskelzuckungen aufzuschreiben erlaubt.

Ein derartiges Myographion schildere ich in dem Folgenden. Es zeichnet sich durch Einfachheit, Stabilität und Handlichkeit aus.

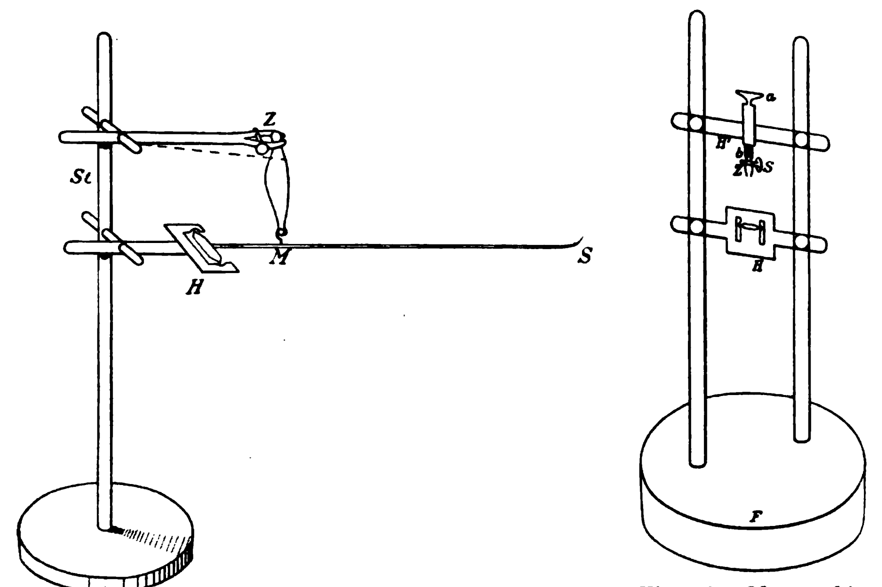


Fig. 42. Einfaches Myographion.

Fig. 43. Myographion an Doppelstativ.

Fig. 42 zeigt das Schema eines einfachsten Myographions. *M* ist der Muskelhebel, *S* dessen schreibende Spitze. Die Achse des Muskelhebels dreht sich mit stählernen Spitzen in den Lagern des Halters *H*, der durch eine Doppelmuffe an die Stativstange *St* befestigt ist. Die Muskelzange *Z* hält das obere Muskelende bezw. dessen Knochenansatz fest; sie wird ihrerseits durch eine Doppelmuffe an der Stativstange festgehalten. Diese einfachste (vielfach gebrauchte) Einrichtung erweist sich praktisch nicht als vorteilhaft. Wenn wir den Muskel arbeiten lassen und sein freies Ende mit Gewichten, die bei einem kräftigen Frosch-Gastrocnemius 500 g erreichen und übersteigen, beschweren, so wird leicht das freie Ende von *Z* so, wie es die punktierte Linie zeigt, heruntergebogen. Ferner ist die Befestigung von *H* und *Z* an der Stativstange St nicht so stabil, daß sie nicht durch die Tätigkeit des Muskels leicht Verschiebungen erlitte. Man braucht nur bei *Z* leicht mit der Hand zu ziehen, so wird man sehen, daß das ganze System in Schwankungen gerät.

Diesem Übelstande wird dadurch abgeholfen, daß wir anstatt der einen Stativstange ein Doppelstativ benutzen und den Träger für den Muskel, *H'*, sowie für das Achsenlager, *H*, an beiden Stativstangen befestigen, so wie Fig 43 es zeigt. Muskelträger und Achsenlagerträger bilden dann mit den beiden Stativstangen ein Rahmenwerk, dessen Teile durch in der Mitte von *H* bezw. *H'* angreifende Lasten bezw. Kräfte durchaus nicht verschoben werden. F ist ein schwerer (runder oder dreieckiger) bleigefüllter Fuß, der durch Stellschrauben genau wagerecht gestellt werden kann. Aus demselben streben zwei kräftige Stativstangen senkrecht auf. *H'* ist eine horizontale Messingstange, die an die Stativstangen durch Schrauben befestigt ist und mittels dieser nach aufwärts oder abwärts verschoben werden kann. Mit der Mitte dieser Stange ist der Muskelträger fest verbunden. Derselbe endet in der federnden Klemme *Z* mit der Schraube *S*, die genügend weit zu öffnen ist, um den Knochenansatz eines Muskels (bei dem Gastrocnemius z. B. das Femurende) aufzunehmen. Um eine feine Einstellung des Muskelhebels zu bewerkstelligen, wird der Muskelhalter durch eine Mikrometervorrichtung (Schraube *a* und Spiralfeder *b*) gehoben und gesenkt. Durch die Befestigung von *H'* an zwei kräftigen, aus dem gleichen Träger entspringenden Stativstangen ist erreicht, daß

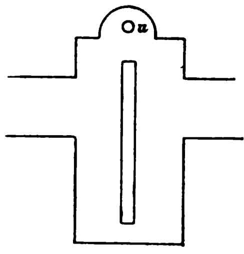


Fig. 44. Platte *H* des Myographions Fig. 43.

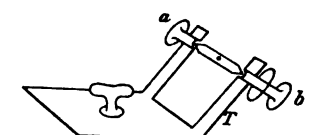


Fig. 45. Achsenträger des Myographions Fig. 43.

auch bei kräftigem Zug bei *Z* der Fixierpunkt des Muskels sich absolut nicht verschiebt. In ähnlich stabiler Weise ist der Träger des Achsenlagers befestigt. *H* ist eine starke Messingplatte, die durch zwei Schrauben an den Stativstangen festgehalten wird. Die Platte besitzt die durch die Figur 44 wiedergegebene Form. Sie zeigt einen 5 cm langen und 0,4 cm breiten Schlitz. In diesem Schlitz wird durch eine kräftige Schraube der horizontale Ansatz des Achsenlagerträgers *T* (Fig. 45) befestigt. Der Träger selbst strebt schräg in die Höhe. Die Lager bilden Hohlkegel innerhalb der Enden der Schrauben *a* und *b* (davon die eine mit Contremutter). In ihnen läuft mit Stahlspitzen die Achse des Muskelhebels (Fig. 46). Die Achse *A* hat einen Durchmesser von 6 mm. Sie ist von einem runden Messingstab durchbohrt und zugleich unverrückbar mit demselben verbunden. In den Messingstab ist auf der linken Seite ein feines Gewinde eingeschnitten, in dem eine Messingscheibe *L* läuft, die zur Äquilibrierung der schreibenden Hälfte des Muskelhebels dient. Auf dieser Seite endet der Messingstab in 5 cm Länge. An sein Ende ist ein 10 cm langer, dünner, sich verjüngender Aluminiumstreifen angenietet, dessen Spitze umgebogen ist, und der als Schreiber dient. Auf dem Messingstab schleift eine kräftige, eng anliegende Hülse, die nach oben wie nach unten einen Hacken trägt. In den oberen Hacken greift ein an der Sehne des Muskels befestigtes Stahlhäckchen ein; an den

unteren Haken wird eine Wagschale, die zur Aufnahme von Gewichten bestimmt ist, angehängt. Die Schnur, die diese Wagschale trägt, geht durch den Schlitz der Metallplatte *H;* Wagschale + Schreibhebel werden durch das Laufgewicht des jenseitigen Armes des Muskelhebels genau äquilibriert.

Man kann nun den Achsenlagerträger mittels der starken Schraube längs des Schlitzes verstellen. Gleichzeitig verschiebt man die auf dem Muskelhebel schleifende, Haken tragende Öse derart, daß sie immer senkrecht unter das Muskelende trifft. Dadurch wird erreicht, daß der Angriffspunkt des Muskels dem Drehpunkt des Muskelhebels beliebig genähert oder von ihm entfernt werden kann. Gleichzeitig und gleichsinnig verschiebt sich der Angriffspunkt der Last. Man kann aber auch durch Anbringung zweier Ösen die Angriffspunkte von Kraft und Last unabhängig voneinander verstellen.

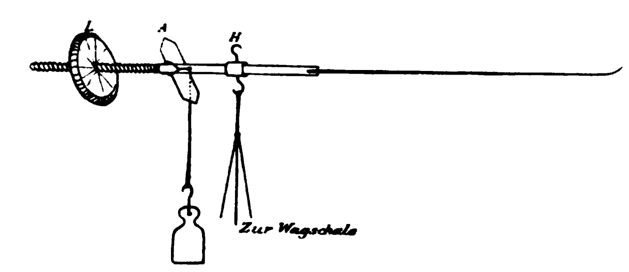


Fig. 46. Muskelhebel zum Myographion Fig. 43.

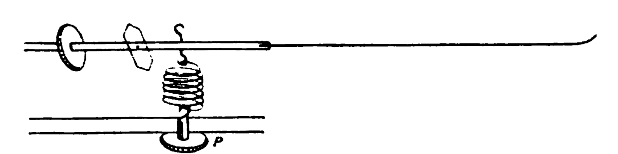


Fig. 47. Vorrichtung zur Gewinnung isometrischer Kurven.

Der Muskelhebel trägt da, wo er sich von der Achse loslöst, eine enge zentrale Durchbohrung. Durch dieselbe wird ein Doppelfaden geführt, der vorher um die Achse herumgeschlungen wurde. Das durch den Spalt der Metallplatte hindurchgeführte Ende trägt einen Haken, in den Gewichte von 100, 200 ... g eingehängt werden. Den Muskel läßt man in 1,5 cm bezw. 3 cm Entfernung von der Achsenmitte (d. i. in 5- bezw. 10facher Entfernung der Last) angreifen. Mit dieser Anordnung kann man den Muskel isotonische Zuckungen vollführen lassen.

Um isometrische Zuckungen zu erhalten, verfährt man folgendermaßen: Man hängt in den unteren Haken des Muskelhebels eine Spiralfeder (s. Fig. 47) ein, deren Höhe gleich dem Abstand des Muskelhebels von der Metallplatte ist und die durch einen breiten Metallknopf *P* an die seitliche Begrenzung des Spaltes, durch den sie hindurchgeführt ist, angepreßt gehalten wird. Man schiebt die Spirale und die sie tragende Öse nahe an die Achse des Muskelhebels heran und wählt die Stärke der Feder derart, daß der Muskel auf einen kräftigen Öffnungsschlag eine nur minimale Verkürzung zeigt, die aber durch den bei der getroffenen Anordnung relativ sehr langen Schreibhebel stark vergrößert wird.

Der mittlere, nach vorn verlängerte Teil der Messingplatte *H* (Fig. 44) zeigt bei *u* eine Durchbohrung, in die ein Gewinde eingeschnitten ist. In demselben läuft eine kräftige Schraube mit großem gerieften Kopf und flach abgeschnittenem Ende (Fig. 48). Dieselbe ist so lang, daß der Muskelhebel bei horizontaler Stellung eben auf ihr aufruht. Will man eine Belastungszuckung aufschreiben bezw. die Arbeit des belasteten Muskels

bei Einzelzuckung bezw. Tetanus messen, so schraubt man die Schraube tief herunter. Will man Unterstützungszuckungen schreiben bezw. die absolute Muskelkraft messen, so schraubt man die Schraube vollständig in die Höhe. Die Schraube wendet man ferner ganz allgemein an, wenn man den Muskel während einer Ruhepause von seinem Gewichte entlasten will (vgl. unten bei Bestimmung der Muskelelastizität).

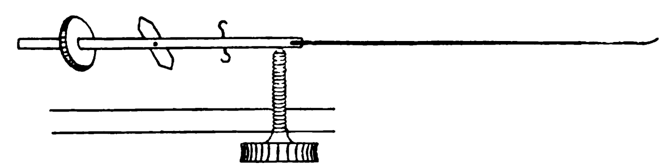


Fig. 48. Unterstützungsvorrichtung für den Muskelhebel.

Der geschilderte Muskelhebel ist sehr allgemein anwendbar, weil er genau zu äquilibrieren ist, weil sich der Abstand des Angriffspunktes der Kraft von der Hebelachse beliebig variieren läßt, und weil die Last bequem entweder an der Achse oder unter dem Muskelende angebracht werden kann. Ein grosser Vorzug besteht ferner darin, daß der Muskelhebel einen massiven Stab bildet, dessen Teile unverrückbar miteinander verbunden sind und an den auch der Schreiber fest verlötet ist. Der Muskelhebel besitzt aber mit Wagschale und Contregewicht ein relativ bedeutendes Gewicht (ca. 20 g). Für die Ermittelung der Elastizität des Muskels, für die Messung der Arbeitsleistung, der absoluten Muskelkraft, der Ermüdbarkeit ist dies durchaus nicht störend, da ja der registrierende Teil genau äquilibriert ist. Dagegen kann man nach den im „Allgemeinen Teile“ gemachten Erörterungen mit einem schweren Muskelhebel rein isotonische Zuckungen nicht aufschreiben. Man kann aber mit dem beschriebenen Muskelhebel in bequemster Weise andere vertauschen. Dieselben müssen nur eine gleich große Achse mit Stahlspitzen besitzen. Will man Schleuderung vermeiden, so muß man einen möglichst leichten Muskelhebel anwenden. Ich benutze dann einen feinen Stahlstift an dünner Stahlachse, an dessen Ende ein feiner Strohhalm mit einer Schreibspitze aus einem feingeschabten, gebogenen Stückchen Federkiel gesteckt wird.

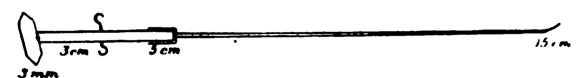


Fig 49. Einfacher Muskelschreiber.

Der ganze Muskelhebel wiegt mit Achse kaum 0,25 g. Er ist für sehr zarte Muskeln benutzbar. Für größere Belastungen ist aber dieser Hebel nicht resistent genug. Für isotonische Zuckungen mit starker Belastung benutze ich einen mittleren Hebel (Fig. 49) von 15 cm Länge, der keine Äquilibrierung trägt (also wie der vorige einarmig ist), dessen Achse 3 mm im Durchmesser hat, und an dem der Muskel in 1,5 bezw. 3 cm Entfernung vom Drehpunkte angreift, während die Last an einen um die Achse geschlungenen Doppelfaden befestigt wird. (Ich benutze zur Belastung Bleigewichte von 100, 200 . . . g, in die Haken eingeschraubt sind, mit denen man sie direkt — ohne Wagschale — an den Doppelfaden anhängen kann.) An das Ende des mit der Achse fest verbundenen, massiven Teiles des Muskelhebels wird eine Öse federnd aufgesteckt, in der ein eine Schreibspitze tragender Strohhalm befestigt ist.

Es ist notwendig, daß der Schreibhebel der Registriertrommel federnd anliegt. Daher benutzt man nicht röhrenförmige, sondern bandförmige

Schreiber aus elastischem Material: entweder einen dünnen Aluminiumstreifen oder einen flach zusammengepreßten Strohhalm. Die Schreiber aus Strohhalm verfertigt man sich in folgender Weise: Man sucht sich einen dünnen, gleichmäßigen Strohhalm aus, saugt durch ihn eine klebende Flüssigkeit (Syndetikon) hindurch und preßt ihn dann zwischen zwei glatten Metallplatten. Nach einigen Stunden nimmt man ihn aus der Presse heraus: man hat dann einen federnden, sehr leichten Schreiber. An das schreibende Ende klebt man das dünn geschabte, fein zugespitzte Stück eines Federkieles an, das man lose umbiegt und dessen Spitze man mit einer feinen Feile glättet.

Die Länge des Schreibhebels soll keine zu beträchtliche sein. Der Anfänger wird immer danach trachten, recht schöne, hohe Kurven zu erhalten. Bei starker Hebelvergrößerung ergeben sich aber Mißstände. Erhebt sich nämlich die Schreibspitze bei der Kontraktion des Muskels hoch über die Nullinie, so muß sie schließlich die Schreibfläche verlassen, da sie sich ja nicht senkrecht erhebt, sondern einen Kreisbogen beschreibt (s. Fig. 50). Nur der Teil *a b* des Kreisbogens wird auf die Trommel fallen; das übrige wird die Schreibspitze in die Luft schreiben. Aus diesem Grunde wird man sich mit mäßiger Hebelvergrößerung begnügen.

Fig. 50.

Anstatt der Tangentialschreibung kann man auch Stirnschreibung (wie z. B. bei dem HELMHOLTZschen Myographion) anwenden. Dann benutzt man einen Schreiber von der Form Fig. 51. In den massiven Teil des Schreibhebels ist ein dünnes Aluminiumrohr eingelassen, das an seinem Ende ein Achsenlager trägt, in dem eine dünne Achse schwingt, in deren Mitte ein gebogener Draht mit abgerundetem Knöpfchen befestigt ist. Das Myographion steht senkrecht auf die Schreibtrommel zu; das Knöpfchen wird an die Schreibfläche angelegt und schreibt nun senkrecht auf und ab.

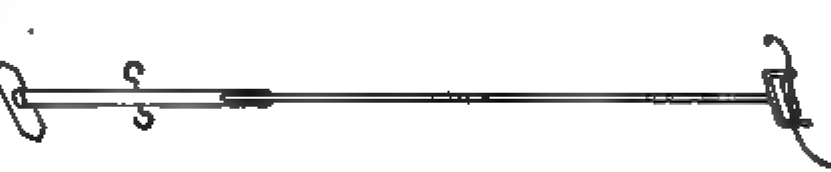


Fig. 51. Hebel mit Stirnschreibung.

Damit der an dem Myographion befestigte Muskel nicht austrockne, muß er in eine feuchte Kammer gebracht werden. Dies geschieht in der folgenden, sehr einfachen Weise. Der Muskel wird in ein Glasrohr gesteckt, das nebenstehende Form zeigt (Fig. 52), und das durch einen Halter an eine der Stativstangen befestigt wird. An der Vorderwand des Glasrohres ist oben ein Stück fortgenommen; in den Defekt *D* paßt die Muskelzange mit Schraube gerade hinein. Das Glasrohr zeigt bei *o* eine seitliche Öffnung, durch die der Nerv des Muskels hindurchgezogen werden kann, der dann in eine unterhalb der Öffnung beginnende, wagerecht verlaufende Rinne *R* gelagert wird. In die Glasrohre wird eine Hohlrolle Fließpapier geschoben, das feucht gehalten wird; ebenso wird in die Rinne feuchtes Fließpapier gelegt. Das Fließpapier kann man so zurechtschneiden, daß ein feiner Streifen den Muskel berührt;

Fig. 52. Feuchte Kammer für den Muskel mit Nervenrinne

dann hat man sichere Garantie dafür, daß der Muskel dauernd feucht gehalten wird.

Die Zuführung der elektrischen Reize zum Muskel geschieht in folgender Weise: Figur 53 zeigt den Halter *H'* von Figur 43. Bei *a* und *b* ist die Messingstange auf 1,5 cm Länge um 1,5 mm abgedreht und in der Mitte von *a* und *b* auf je 1 mm unterbrochen. Die Verbindung wird an diesen Stellen durch Elfenbeinhülsen *ee* hergestellt. Bei + und — finden sich Löcher mit Schrauben für Aufnahme der Leitungsdrähte. Der Strom geht dann von + durch den linken Teil von *H'*, die linke Stativstange (Fig. 43), den linken Teil von *H*, den Achsenlagerträger, die Achse, den massiven Muskelhebel, durch den Muskel hindurch zu dem Muskelhalter und zu —. Das Muskelende muß natürlich mit dem Muskelschreiber direkt durch einen metallischen Haken (nicht etwa durch einen Faden) verbunden werden.

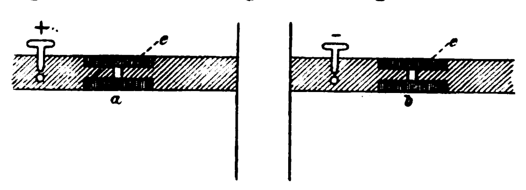


Fig. 53. *H'* von Fig. 43. Zuführung des elektrischen Stromes.

Will man den Muskel nicht direkt, sondern vom Nerven aus reizen, so befestigt man an der einen Stativstange einen Messinghalter, der die Elektroden trägt. Die Elektrodenenden werden innerhalb der wagerechten Rinne dem Nerven angelegt.

Untersuchung des tätigen, von Blut durchströmten, in seinen natürlichen Verbindungen gelassenen Muskels. — Für die Untersuchung des mit dem übrigen Körper in Zusammenhang stehenden Gastrocnemius des Frosches empfehle ich folgenden Apparat (Fig. 54)*). (Für die Konstruktion kam wiederum Stabilität, Einfachheit und bequeme Handhabung in Betracht.) Auf einem schweren, bleigefüllten Fuße erhebt sich ein dicker, hohler Messingträger, auf dem ein Eichenklotz von 24 cm Länge, 12 cm Breite und 4 cm Dicke unverrückbar befestigt ist. Dieser Eichenklotz bildet ein Froschoperationsbrett. Er zeigt bei oo Durchbohrungen, durch die Schnüre mit Schlingen gezogen sind. In die Schlingen kommen die Extremitäten des Frosches; die Schnüre werden angezogen und durch Schrauben festgeklemmt. Dann wird die Haut über dem Gastrocnemius gespalten, der letztere stumpf lospräpariert und seine Sehne losgeschnitten. Durch

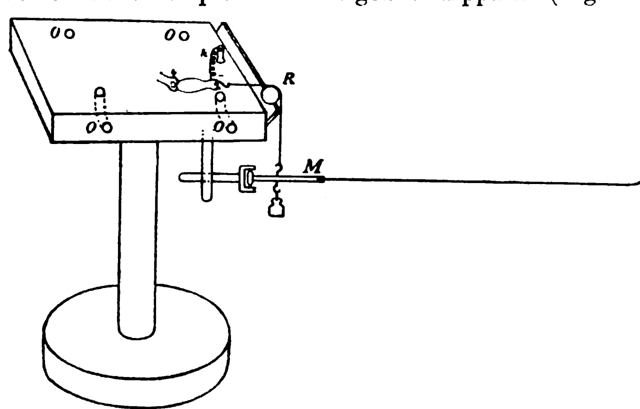


Fig. 54. Myographion zur Untersuchung des blutdurchströmten Gastrocnemius am lebenden Frosch.

*) Dieses, wie das vorstehend beschriebene Myographion wird von Mechaniker ERDMANN in Erlangen zum Preise von 30 bezw. 60 Mark geliefert.

das Femurende wird ein Nagel in den Holzblock geschlagen, so daß der Knochen, und mit ihm der Gastrocnemiusansatz, unverrückbar fixiert ist. An die Gastrocnemiussehne wird eine feine Schnur gebunden, die über eine an dem Ende des Froschbrettes an einem Querstab angebrachte, leicht bewegliche Rolle *R* läuft. Der Faden wird senkrecht hinab zu dem Muskelschreiber *M* geführt. Dieser ist identisch mit dem in Figur 49 abgebildeten Muskelhebel. Auf der Unterseite des Holzklotzes sind, nahe dem unteren Ende, zwei starke Messingstangen von geringer Länge unverrückbar eingelassen (auf jeder Seite, je unter einem Unterschenkel, je eine). An die unter dem zu untersuchenden Gastrocnemius befindliche Stange wird mittels einer festen Schraube der Träger des Achsenlagers befestigt. Die Form des Trägers zeigt beistehende Fig. 55. Die Achse des Muskelhebels spielt in den Hohlkonussen *c*, *c*. Unterhalb des Achsenlagers verläuft eine schmale, feste Platte mit Öffnungen bei *a* und *b* (unmittelbar unter der Achse bezw. unter dem Ansatz des von dem Muskel kommenden Fadens),

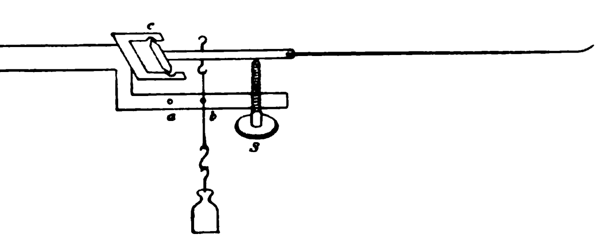


Fig. 55. Muskelschreiber zum Myographion Fig. 54.

durch die Schnüre von dem Muskelhebel her hindurchgehen, dazu bestimmt, Gewichte aufzunehmen. Am Ende der Platte ist eine Schraube *S* angebracht, mittels deren man die Unterstützung des Muskelhebels bewirken kann. Der Muskelhebel arbeitet genau wie an dem oben beschriebenen Myographion. — Der elektrische Strom wird auf folgende Weise zugeführt: Zum Zweck direkter Muskelreizung kneipt man den Kopf des Nagels, mit dem man das Femurende fixiert hat, ab und verbindet den Nagel durch eine passende Polklemme mit dem einen der zuführenden Leitungsdrähte. Der zweite Leitungsdraht wird mit einer am unteren Ende der Holzplatte eingeschraubten Klemme *k* verbunden. In diese befestigt man ferner das eine Ende eines sehr dünnen Kupferdrahtes; denselben biegt man nach dem Gastrocnemiusende hin und schlingt das Ende des Drahtes fest um die Sehne des Muskels. Der Strom muß dann den Muskel durchfließen. Will man den Muskel vom Nerven aus erregen, so präpariert man den Nervus ischiadicus am Oberschenkel und befestigt einen kleinen Elektrodenhalter so, daß der Nerv in die Höhlung der umgebogenen Elektrodenenden zu liegen kommt. (Die Befestigung kann man an einer in den Holzblock eingesetzten kurzen Messingsäule oder an einem in zwei Löcher einzusetzenden Metallbügel vornehmen.) Will man den Nerven isoliert reizen, so umgibt man die freien, umgebogenen Elektrodenenden mit einer nicht leitenden Hülse, die man sich aus einem Gänsefederkiel passend zurechtmacht.

Für Untersuchung des blutdurchströmten Gastrocnemius am lebenden Kaninchen (oder eines Fußmuskels an einem anderen größeren Versuchstier) wird man zweckmäßigerweise ein anderes graphisches Verfahren: die Methode der Luftübertragung, benutzen. Man bringt an das Fußende des Kaninchenbrettes einen passenden Träger für ein Achsenlager an. An der Achse ist ein zweiarmiger Hebel (Fig. 56) befestigt. An dem einen Arm zieht bei *m* der sich kontrahierende Gastrocnemius des Kaninchens. Gleichzeitig drückt der andere Arm des Hebels auf den Knopf des Tambours *T*. Mit dem Tambour ist durch einen langen Gummischlauch

eine MAREYsche Kapsel mit Schreibhebel verbunden, die die Veränderungen der Aufnahmekapsel getreu wiedergibt, und zwar entspricht bei der getroffenen

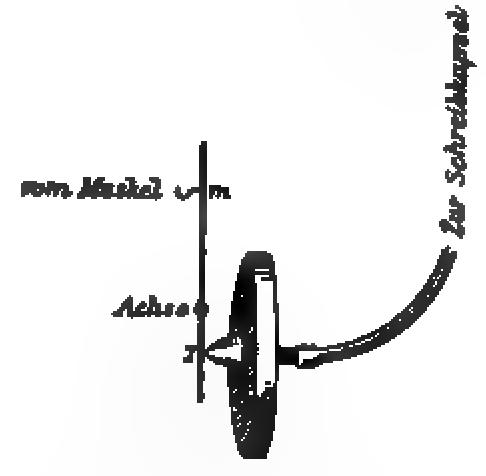


Fig. 56. Registrierung von Muskelzuckungen durch Luftübertragung.

Anordnung der aufsteigende Teil der Kurve der Kontraktion, der absteigende der Wiederausdehnung des Muskels.

Um exakte Muskelkurven zu gewinnen, ist es notwendig, daß der Kurvenschreiber ganz zart an die berußte Schreibfläche angelegt werde. Dies geschieht im allgemeinen durch eine Mikrometervorrichtung. Eine solche läßt sich aber an den Muskelschreiber selbst (bei den beiden oben beschriebenen Myographien) nicht anbringen, weil die einzelnen Teile des Muskelhebels untereinander und mit der Achse unverrückbar verbunden sein müssen und letztere natürlich auch nicht aus ihrer Lage gebracht werden darf. Sehr praktisch erweist es sich, das ganze Myographion auf eine Metallplatte zu setzen, die in eine zweite mit Schwalbenschwanzführung eingepaßt ist und durch eine große Stellschraube mit Contremutter wagerecht nach vorwärts und rückwärts bewegt wird. Die Vorrichtung ist auf dem Versuchstisch in passender Entfernung von der Registriertrommel fixiert und ist für die verschiedensten physiologischen Registrierapparate verwendbar, erspart also bei denselben die Anbringung einer besonderen Mikrometervorrichtung.

Fig. 57. Myographion nach GRÜTZNER.

Ein sehr zweckmäßiges, handliches und elegantes **Myographion**, das auch für pharmakologische Untersuchungen sehr gut verwendbar ist, hat GRÜTZNER konstruiert. Fig. 57 zeigt eine Abbildung dieses Myographions*). (Auf den Tisch des Myographions ist ein kleiner viereckiger

*) Dasselbe wird von Universitätsmechaniker ALBRECHT in Tübingen in tadelloser Ausführung geliefert.

Glaskasten aufzusetzen, der dann als feuchte Kammer dient.) GRÜTZNER hat ein sehr ingeniöses Verfahren angegeben, um (mittels seines Myographions) isotonische Kurven zu erhalten*). Der Muskel, der (s. Fig. 58) an dem in dem Achsenlager *a* beweglichen Muskelhebel bei *h* zieht, dehnt bei seiner Zusammenziehung das unter seinem Ansatz am Muskelhebel angreifende Kautschukband *f*, welches in schräger Richtung nach der fest in ihrem Lager angezogenen Rolle *r* verläuft. Durch Verstellungsvorrichtungen läßt sich der Ansatzwinkel des elastischen Bandes am Hebel, durch passende Drehung der Rolle die Spannung desselben verändern. Der elastische Zug muß natürlich bei der Zusammenziehung des Muskels ein zunehmender sein; diese Zunahme wird aber dadurch kompensiert, daß infolge der schrägen Befestigungsweise des Kautschukbandes die Zugrichtung eine um so ungünstigere wird, je höher der Hebel gehoben wird. GRÜTZNER hat nun gezeigt, daß man mit Hilfe dieser Vorrichtung bei Innehaltung eines bestimmten Zugwinkels dem zuckenden Muskel eine stets gleichbleibende Spannung erteilen kann.

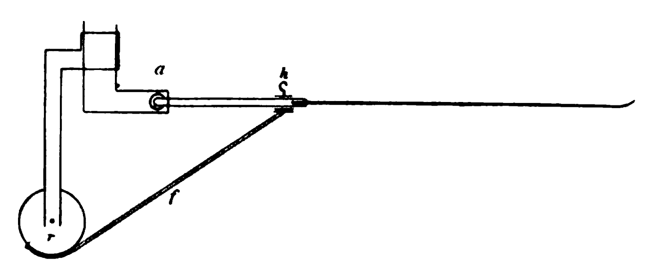


Fig. 58. Spannungsvorrichtung an GRÜTZNERs Myographion.

Anstatt des Kautschukbandes wendet GRÜTZNER neuerdings metallene Spiralfedern (s. Fig. 57) an, von denen mehrere von verschiedener Stärke dem Apparate beigegeben werden. Man kann natürlich auch unter dem Muskelansatz (oder an die Hebelachse) Gewichte (oder eine Wagschale mit Gewichten) anhängen; ferner läßt sich leicht eine Unterstützungsvorrichtung (ähnlich wie bei Fig. 55) anbringen.

Für pharmakologische Untersuchungen wird meistens der Gastrocnemius des Frosches benutzt. Für spezielle physiologische Fragen ist vielfach der Sartorius geeigneter, weil derselbe aus lauter parallel verlaufenden Fasern besteht. — Ich schildere im folgenden die Gewinnung des Gastrocnemiuspräparates beim Frosch. Man entnimmt das Präparat einem frisch getöteten oder einem unempfindlich gemachten Frosch. Die Tötung vollführt man in einfacher — freilich auch roher — Weise, indem man das Tier an den Füßen packt und den Kopf hart auf die Tischkante aufschlägt. Besser ist es, den Frosch unempfindlich und unbeweglich zu machen, indem man ihm Gehirn und Rückenmark zerstört. An einem solchen Tier geht die Zirkulation durch viele Stunden weiter; man kann von dem Tiere nacheinander die beiden Gastrocnemii (und andere Muskeln), eventuell auch andere Organe (Magen, Herz etc.) zu Versuchen benutzen. Um das Gehirn zu zerstören, macht man am Ende des Schädels einen dreieckigen Einschnitt in die Haut, fährt dann mit einem Finder (gekrümmten Sonde) längs der Mitte des Schädels herab, bis man auf die Einsenkung zwischen Schädeldach und Wirbelsäule trifft, durchstößt deren häutige Bedeckung und zerstört mit dem Finder das Gehirn. Dabei fährt man nicht nur nach vorn, sondern sucht mit der umgebogenen Spitze

*) Vgl. LANGENDORFF, Physiologische Graphik, S. 298 f.

des Instrumentes auch die hinteren seitlichen Teile des Gehirns zu erreichen. Das Gehirn ist vollkommen zerstört, wenn der abduzierte Unterkiefer nicht mehr angezogen wird, sondern das Maul schlaff geöffnet bleibt. Will man das Rückenmark zerstören, so fährt man von der gemachten Öffnung aus mit einer geraden Sonde den Wirbelkanal herunter. Die Extremitäten strecken sich, die Muskeln zeigen fibrilläre Zuckungen, um dann bald zu erschlaffen. Um die Blutung zu stillen, hüllt man um einen spitzen Finder ein feines Büschel Watte, taucht dasselbe in Eisenchloridlösung und stopft es mit dem Finder in die Öffnung zwischen Schädel und Wirbelkanal. — Wenn man bei der Untersuchung den Gastrocnemius nur direkt (nicht vom Nerven aus) reizen will, so schnürt man den Oberschenkel oberhalb der Mitte mit einer Spagatschnur fest zusammen und schneidet die Extremität unterhalb der Umschnürung ab. Dann kann man den übrigen Frosch zu einem weiteren Versuch benutzen. In vielen Fällen erweist es sich praktisch, erst an dem einen Gastrocnemius das Verhalten des normalen Muskels (seine Elastizität, Erregbarkeit, Arbeitsleistung, Ermüdbarkeit) zu untersuchen, dann das Tier (von einer Vene oder vom subkutanen Gewebe aus) zu vergiften und nach einer bestimmten Zeit an dem zweiten Gastrocnemius die gleichen Untersuchungen vorzunehmen. — Von der abgeschnittenen Extremität zieht man die Haut ab. Dann nimmt man den Fuß zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand, so daß der Unterschenkel mit dem Gastrocnemius nach oben auf dem Zeigefinger aufliegt, sticht dann mit einem feinen spitzen Skalpell zunächst durch die Sehne des Muskels ein Loch (durch das später ein Häkchen mit Öse geführt wird), geht dann mit dem Skalpell unter den Muskel und löst ihn mit dem Rücken des Skalpells („stumpf") von den benachbarten Muskeln und dem Knochen ab und schneidet schließlich die Sehne des Gastrocnemius tief unten am Fersenbein ab. Dann durchkneipt man hoch oben die Tibia und löst von dem Femurende die Muskelwülste (unter sorgfältiger Schonung des Gastrocnemiusansatzes) ab. Schließlich bringt man das Femurende in die Muskelzange *Z* (Fig. 43) und schraubt es fest. Hierbei muß mit großer Sorgfalt vorgegangen werden, damit nicht der Anfangsteil des Gastrocnemius gequetscht werde; anderseits muß das Knochenende unverrückbar befestigt werden, damit es nicht beim Anhängen schwerer Gewichte an den Muskel sich lockere. Die Muskelzange hat man vorher tief heruntergeschraubt, den Muskelhebel genau äquilibriert und die Unterstützungsschraube ganz in die Höhe geschraubt. Jetzt führt man die Öse des Sehnenhakens in das Häkchen am Muskelschreiber ein und schraubt die Muskelzange so weit zurück, bis eben der Muskelhebel sich von der Unterstützungsschraube abzuheben beginnt. Nunmehr ist der Muskel für die Untersuchung fertig.

1. **Die Elastizität des Muskels.** Zur Untersuchung der Elastizität des Muskels hängt man an den Muskel Gewichte an und beobachtet 1. um wieviel der Muskel durch das Gewicht gedehnt wird, und 2. zu welcher Länge der Muskel nach Abnahme des Gewichtes zurückkehrt. Bei dem Anhängen der Gewichte bezw. Hineinbringen in die Wagschale wie beim Fortnehmen derselben hat man jede plötzliche Zerrung des Muskels zu vermeiden. Man verfährt hierzu folgendermaßen: Nachdem man den Muskelhebel äquilibriert, den Muskel so eingestellt hat, daß der Muskelschreiber wagerecht steht, und die Unterstützungsschraube ganz hoch geschraubt hat, schreibt man an der berußten Trommel zunächst eine Nulllinie. Hierauf legt man das erste Gewicht, 10 g, in die Wagschale. Dann dreht man in gleichmäßigem Tempo die Unterstützungsschraube zurück,

bis der Muskelschreiber frei schwebt, und läßt die Spitze des letzteren eine kurze wagerechte Linie schreiben. Dann dreht man sofort die Unterstützungsschraube ein Stück in die Höhe, nimmt vorsichtig das 10 g-Gewicht heraus (man bindet zweckmäßig an den Kopf der Gewichte Fäden), worauf der Muskel sich verkürzen, der Schreiber in die Höhe gehen wird. Man läßt den letzteren wiederum eine kurze wagerechte Linie schreiben. Man hat somit die Dehnung des Muskels, die durch die Belastung mit 10 g erzeugt wird, wie die Verkürzung vermöge seiner Elastizität, nachdem das Gewicht abgenommen ist, registriert. Man rückt nunmehr die Trommel ein kleines Stück weiter und wiederholt den Versuch mit 20, dann mit 30, 40, 50 . . . 100 g.

Bei den Versuchen muß man ganz gleichmäßig operieren, jede Zerrung durch die Gewichte sowie zu plötzliche Entlastung des Muskels vermeiden. Bei dem geschilderten Versuchsverfahren wird der Muskel, nachdem er die durch das Gewicht ihm zunächst erteilte Dehnung aufgeschrieben hat, sofort wieder unterstützt; es wird also nicht die „elastische Nachdehnung“ abgewartet. Ebensowenig wird die „elastische Nachschrumpfung“ nach Abnehmen des Gewichtes abgepaßt. Man könnte beides tun; aber dann müßte jedesmal sehr lange zugewartet werden. Auch dürfte die jedesmalige lange Dehnung namentlich durch größere Gewichte nicht ohne Einfluß auf die Struktur des Muskels sein. Jedenfalls müßte die Zeit, die die Gewichte angehängt bleiben, bei vergleichenden Versuchen genau gleich genommen werden.

Man wird erstaunt sein, um wieviel zuweilen ein ganz frischer Gastrocnemius bereits durch 10 g, ja schon durch geringere Gewichte, 5, 3, 2 g, gedehnt wird; ferner, daß nach Abnehmen der 10, 5, 3, 2 g eine oft beträchtliche Verlängerung des Muskels bestehen bleibt. Dies rührt von folgendem her: Der aus dem Körper herausgenommene Muskel hat nicht eigentlich eine bestimmte, unveränderliche Länge. Im „Allgemeinen Teile“ wurde bereits erwähnt, daß ein auf Quecksilber schwimmender Muskel nach einer künstlich herbeigeführten Zuckung trotz eingetretener Erschlaffung seine durch die Kontraktion verursachte Verkürzung beibehält. Bei der Herausnahme aus dem Tiere wird der Gastrocnemius gewiß mehrfach mechanisch gereizt, wobei er dann eventuell eine verkürzte Form beibehalten kann. Es ist daher zweckmäßig, den Muskel vor Beginn des Versuches ganz kurz durch ein geringes Gewicht (1—2 g) zu belasten (zu dehnen) oder auch ihn mit dieser Belastung eine Zuckung ausführen zu lassen und dann erst mit der Belastung mit 10 g etc. zu beginnen*).

Anstatt des zweiarmigen äquilibrierten, naturgemäß schwereren Hebels kann man ohne großen Fehler auch einen einarmigen Muskelschreiber benutzen. Derselbe muß natürlich (bei genügender Stabilität) leicht sein; deshalb darf er auch keine Wagschale zur Aufnahme der Gewichte tragen. Ich benutze als Universalhebel den auf Figur 49 abgebildeten Muskelschreiber. Seine Achse ist 3 mm dick; der Angriffspunkt des Muskels ist 3 cm von der Mitte der Achse entfernt, die Schreibspitze 15 cm. Von dem Angriffspunkt des Muskels geht nach unten ein Faden ab, der einen gebogenen Haken trägt. In diesen werden die Gewichte eingehängt. Das Belastungsmoment, das der benutzte Schreibhebel an der Stelle des Muskelansatzes darbietet, ist = 1,5 g. (Man prüft dasselbe, indem man die betreffende Stelle an die eine Wagschale einer Wage

---

*) Für genauere Untersuchung der Elastizitätsverhältnisse ist der parallelfaserige Sartorius geeigneter als der kompliziert gebaute Gastrocnemius.

anbindet und in die andere Schale Gewichte legt, bis die Wage äquilibriert ist.) Die Gewichte werden, wie gesagt, angehängt. Zu diesem Zwecke läßt man sich aus zylindrischen Bleistücken Gewichte von 10, 20, 30 ... 100 g machen, in die oben Haken eingebohrt sind, mit denen sie angehängt werden. Ich benutze ferner gleich-hergerichtete Gewichte von 100, 200, 300 ... 1000 g, die ich zur Prüfung der Muskelarbeit entweder an der Angriffsstelle des Muskels oder (zur Gewinnung isotonischer Zuckungen) an der Achse des Universalmuskelhebels anhänge.

2. **Die Muskelkurve.** Zur Schreibung der Muskelkurve gebraucht man zweckmäßig den eben erwähnten Universalmuskelschreiber. Als Reiz zur Hervorrufung einer Einzelzuckung benutzt man im allgemeinen einen Induktionsschlag; zur Erzeugung des Reizes bezw. Bemessung seiner Stärke dient der DUBOIS-REYMONDsche Schlitteninduktionsapparat. Die Zuckungen (z. B. auf Öffnungsinduktionsschläge) werden bekanntlich bei zunehmendem Reize bis zu einer bestimmten Reizstärke höher; von da ab bleiben die Zuckungen gleich hoch: sie sind „maximale“ Zuckungen. Man reize mit derjenigen Reizstärke, die gerade maximale Zuckungen herbeizuführen imstande ist. Man vermeide zu starke Ströme (namentlich auch bei tetanischer Reizung): zu nahen Rollenabstand oder gar übereinandergeschobene Rollen; durch solche starke Ströme wird der Muskel rasch geschädigt. Man steife sich auch nicht darauf, was der Anfänger gern tut, einen erzielten Effekt immer und immer wieder zu wiederholen. Jede Kontraktion des Muskels ist von Einfluß für seine spätere Leistungsfähigkeit.

Zur Erzielung einer isotonischen Kurve bei mäßiger Spannung hänge man an den die Achse des Muskelschreibers umschlingenden Faden ein Gewicht von 200 g. Die Spannung beträgt dann (da der Muskel in der 20fachen Entfernung der Last angreift) 10 g. Zur genauen Analyse der Muskelkurve muß man der Registriertrommel sehr große Geschwindigkeit geben. Zur Konstatierung der Veränderungen an Höhe und Länge der Kurve genügen bereits mittlere Geschwindigkeiten; zum Schreiben von „Veratrinkurven“ wird man sich zweckmäßig geringer Geschwindigkeiten bedienen.

Als Zeitschreiber benutzt man am zweckmäßigsten den „JAQUETschen Zeitschreiber“ *). Derselbe stellt eine an einer horizontalen Stativstange befestigte Uhr dar, deren Zifferblatt Minuten und Sekunden anzeigt. Durch einen Hebelgriff kann die Uhr in einem bestimmten Moment arretiert werden; durch einen anderen Hebelgriff springen die Zeiger auf Null zurück. Jede Sekunde, oder bei anderer Einstellung jede $^1/_5$ Sekunde, wird ein leichter Schreibhebel in die Höhe geworfen, der dann an der berußten Trommel die Zeit markiert. Durch eine Mikrometervorrichtung kann man genaues Anlegen des Schreibhebels bewirken. (Die Uhr trägt außerdem zwei Schrauben zur Aufnahme von Leitungsdrähten; zwischen den Schrauben bildet der aufliegende Schreibhebel die leitende Verbindung, während er beim In-die-Höhe-Fliegen den Strom unterbricht. Man kann so eine Unterbrechung von fünf- bezw. einmal in der Sekunde erzielen.)

Die JAQUETsche Uhr ist weitaus der bequemste, überall leicht anzubringende Zeitschreiber. Früher wurden zur Zeitschreibung entweder schwingende Stimmgabeln oder kleine, mit einer Stromquelle und einem Unterbrecher verbundene Elektromagneten benutzt. Die raschen Stimm-

*) Der JAQUETsche Zeitschreiber ist von Mechaniker RUNNE in Basel zu beziehen.

gabelschwingungen dienen zur Analyse ganz besonders feiner zeitlicher Vorgänge. In den meisten Fällen werden aber als Zeitschreiber kleine Elektromagneten mit passend angebrachtem Schreibhebel genügen. Dieselben werden entweder an besonderen Stativen befestigt oder sie sind zweckmäßig ein für allemal unverrückbar (bezw. nur senkrecht verschieblich) an dem Registrierapparat angebracht und schreiben die Zeitmarkierung auf das untere Ende der Trommel. Einen einfachen elektromagnetischen Zeitschreiber zeigt Figur 59. Auf einer Ebonitplatte sind zwei kurze Eisenzylinder *E*, *E* aufgesetzt, die von einem fortlaufenden umsponnenen Draht umwickelt sind. Über dem Elektromagnet schwebt das Endstück eines federnden NEEFschen Hammers; der Achsenteil desselben ist an seinem Beginn am Ende einer kurzen Säule mittels einer Schraube festgeklemmt. Geht nun ein Strom durch den Elektromagneten, so wird der Hammer angezogen; wird der Strom unterbrochen, so schnellt der Hammer vermöge seiner Federkraft wieder zurück. Damit dieses Zurückschnellen nicht zu weitgehend wird, erhebt sich über der Mitte des Achsenteils ein aus dem Ebonitboden aufsteigender Bügel, in dessen Ende (bei *s*) eine längere Schraube eingelassen ist, die so weit heruntergeschraubt wird, daß die Exkursionen des NEEFschen Hammers nicht zu große werden. An den NEEFschen Hammer ist ein passend geformter Schreibhebel (z. B. aus Aluminium) befestigt, der die Bewegungen des Hammers aufschreibt.

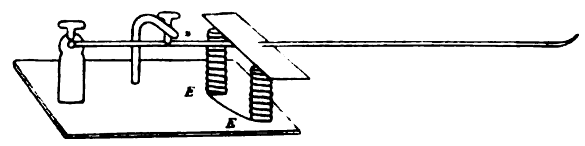


Fig. 59. Einfacher Zeitschreiber (Markiermagnet).

Um den Strom regelmäßig alle ganze, halbe, drittel Sekunden zu unterbrechen, benutzt man ein adaptiertes Metronom (Fig. 60). Man

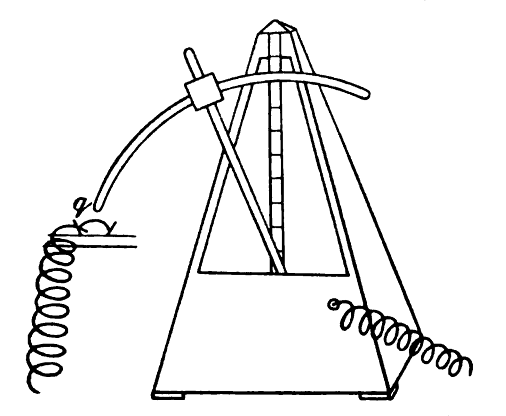



Fig. 60. Metronom, für Zeitmarkierung adaptiert.

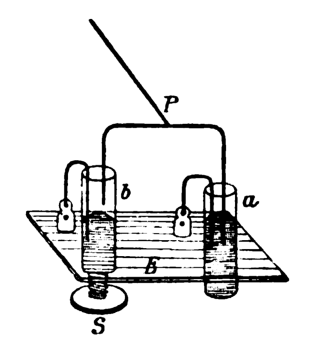


Fig. 61. Vorrichtung zur Zeitmarkierung am Metronom.

kann dasselbe in zweierlei Weise als Stromunterbrecher herrichten. Entweder befestigt man an das Laufgewicht der Pendelstange einen gebogenen Kupferdraht, dessen eines Ende beim Heruntergehen in einen Quecksilbernapf *q* eintaucht, in den gleichzeitig das eine Elektrodenende mündet, während das andere Ende des Leitungsdrahtes in passender Weise mit der Metronompendelstange verbunden ist. Bei jedem Hin- und Hergehen des Pendels wird dann der Strom einmal unterbrochen (also 30 mal in der Minute, wenn der Pendel auf 60 eingestellt ist). Man kann auch

den Kupferdraht gabelig enden und die Gabelenden in zwei nebeneinander stehende Quecksilbernäpfchen eintauchen lassen, die mit den Leitungsdrähten verbunden sind. — Ich benutze eine zweite Form des Metronomunterbrechers. Durch die Rückwand des Metronoms ist wagerecht eine Hebelstange herausgeleitet, die mit dem Uhrwerk durch eine einfache Übersetzung so verbunden ist, daß sie kurze auf- und abgehende Bewegungen macht. An das kurz herausragende Ende der Hebelstange ist durch eine kleine Schraube ein winkelig gebogener Platindraht *P* von vorstehender Form befestigt (Fig. 61). Die Enden des Platindrahtes tauchen in zwei kleine Glaszylinder, die zur Hälfte mit Quecksilber gefüllt sind. Diese Glaszylinder sind in eine kleine, direkt an der Metronomrückwand befestigte Ebonitscheibe *E* eingelassen. Aus dem Quecksilber gehen Platindrähte zu zwei Polklemmen, die den Zuleitungsdraht von der Stromquelle her aufnehmen. Die Glaszylinderchen sind so weit mit Quecksilber gefüllt, daß das eine Ende des Platindrahtes (*a*) beim Ab- und Aufgehen beständig im Quecksilber bleibt, während das andere Ende (*b*) beim Herabgehen eintaucht, beim Heraufgehen aus dem Quecksilber heraustritt. Es wird somit bei jedesmaligem Hin- wie Hergehen des Metronompendels je einmal der Strom unterbrochen (also 60 mal, wenn das Metronom auf 60 eingestellt ist). Um das Eintauchen von *b* in das Quecksilber zu regulieren, ist der betreffende Glaszylinder auf eine Schraube *S* aufgesetzt, durch deren Drehung man den Quecksilbermeniscus höher und tiefer stellen kann.

3. **Die Arbeit des Muskels.** Man kann die Arbeit des Muskels, gleich dem Produkt aus gehobenem Gewicht mal Hubhöhe, entweder bei Einzelreizung oder bei tetanischer Reizung, bei Belastung oder bei Unterstützung („Überlastung") untersuchen. Die Leistung des Muskels hängt einmal ab von der Stärke des Reizes. Man wird bei vergleichenden Versuchen naturgemäß den genau gleichen (den eben maximalen) Reiz bei ein und demselben Rollenabstand der sekundären von der primären Spirale verwenden. Die Wirkung des einzelnen Induktionsschlages ist weitaus geringer als die häufiger sich folgender Reize: man wird deshalb für die einzelne Schließungs- oder Öffnungsreizung im allgemeinen einen stärkeren Strom als bei tetanischer Reizung anwenden.

Bei Einzelreizen reizen wir meist mit dem Öffnungsinduktionsschlag. — Beim Überlastungsverfahren gehen wir folgendermaßen vor. Wir lassen zunächst den Muskel ohne Belastung eine Zuckung (Öffnungsschlag) aufschreiben. Dann schrauben wir die Unterstützungsschraube bis unmittelbar unter den Muskelhebel, hängen an letzteren 50 g an und reizen. Das 50 g-Gewicht wird dann abgenommen und die Unterstützungsschraube wird etwas heruntergeschraubt, bis der (unbelastete) Muskelhebel gerade wieder frei schwebt. Der Muskel wird nämlich durch die Belastung mit den 50 g etwas gedehnt sein und bleiben. Darauf werden 100 g angehängt, gereizt, das Gewicht abgehängt, die Unterstützungsschraube durch Herunterschrauben neu eingestellt, mit 150 g belastet, gereizt u. s. f. Das größte Gewicht, das der Muskel beim Unterstützungsverfahren gerade noch um ein Minimum heben kann, gibt die absolute Muskelkraft (bei Einzelzuckung) an. — Beim Belastungsverfahren werden die Gewichte (50, 100, 150, 200, 250 g etc.) ohne Unterstützung direkt angehängt und die Zuckungen aufgeschrieben. Die Fußpunkte dieser Zuckungen kommen naturgemäß wegen der starken Dehnung des Muskels immer tiefer zu liegen.

Zur Prüfung der Arbeitsleistung des Muskels wird bei pharmakologischen Versuchen meist tetanische Reizung angewendet. Bei

dieser ist die Verkürzung des Muskels weit vollständiger, die Arbeitsleistung viel größer. Man reizt mit mittelstarken Strömen (z. B. R. A. 10 cm), immer gleich lang, aber stets nur kurze Zeit (z. B. 2 Sek.), weil längerer Tetanus den Muskel stark ermüdet. Zwischen den Reizungen lasse man dem Muskel eine Erholungszeit (von mindestens 2 Min.). Bei vergleichenden Versuchen muß genau gleichmäßig gearbeitet werden. Man läßt erst den unbelasteten Muskel seine Tetanuskurve schreiben, dann reizt man bei 100, 200, 300, 400, 500 etc. g Belastung. Das Resultat der Reizungen gibt man am besten in Kurven, wie Fig. 38 (Kontraktionshöhe) und Fig. 39 (Arbeitsleistung), wieder.

4. **Periodische Reizung des Muskels. Ermüdungskurven** Wie im „Allgemeinen Teile" auseinandergesetzt wurde, ist es oft sehr wichtig, den Muskel Ermüdungskurven schreiben zu lassen, weil man zuweilen nur auf diese Weise — bei lange fortgesetzter periodischer Reizung — Änderungen seiner Funktionen durch Pharmaka erfährt. Wir benutzen (wie bisher stets) direkte Muskelreizung (während man bei Reizung des Nerven eventuell Veränderungen — z. B. starke Ermüdbarkeit — der motorischen Nervenendigungen konstatieren kann). — Man kann den zu untersuchenden Muskel andauernd tetanisch reizen und aus dem früheren Absinken der Tetanuskurve der Norm gegenüber auf eine Verminderung seiner Leistungsfähigkeit schließen. Weit exakter ist aber das Verfahren, bei dem man den Muskel bei konstanter, mittlerer Belastung durch gleichmäßige Reizung in bestimmten Zeitintervallen (1, 2 . . . 6 Sek.) eine genau meßbare bezw. vergleichbare Arbeit vollbringen läßt. Der normale Froschmuskel kann bekanntlich bei mäßiger Belastung und nicht allzu rasch sich wiederholenden Reizen eine Serie von mehreren hundert gleichmäßigen Zuckungen vollführen. Dann erst nehmen die Zuckungen an Höhe ab, gleichzeitig breiter, gedehnter werdend und zum Verschmelzen neigend. Von größtem Einfluß auf den Verlauf der Ermüdungskurve ist einmal die bei jeder Zuckung zu leistende Arbeit. Ist die Belastung $=0$, so wird theoretisch keine Arbeit geleistet. Ist das zu hebende Gewicht sehr groß, so sinkt die Ermüdungskurve (die die Zuckungshöhen verbindende Linie) verhältnismäßig rasch zur Nullinie ab. Am größten ist die Gesamtleistung (bis zur Erschöpfung) bei einer gewissen mittleren Belastung. Von großem Einfluß ist ferner die Dauer der Intervalle zwischen den Einzelreizen. Folgen diese einander sehr rasch, so tritt die Ermüdung weit rascher ein, als wenn regelmäßig eine Erholungspause von mehreren Sekunden eingeschaltet wird. Zur Ausführung der Versuche reizen wir mit Öffnungsinduktionsschlägen mittlerer Stärke (z. B. 10 cm R. A.) den nach dem isotonischen Verfahren mit z. B. 10 g belasteten Gastrocnemius (derselbe befindet sich, wie bei allen länger dauernden Versuchen, in der feuchten Kammer). Zur rhythmischen Reizung benutzen wir wiederum unser als Unterbrecher hergerichtetes Metronom. Wir schieben das Pendelgewicht möglichst weit hinaus, so daß Zweisekundenschläge entstehen. Bei unserem Verfahren wird aber jedesmal beim Hineintauchen des Platindrates in das Quecksilber der primäre Strom geschlossen, beim Hervortauchen geöffnet: es resultiert alle 2 Sekunden eine Schließungs- und eine gleich darauf folgende Öffnungszuckung. Wir müssen daher ein Verfahren einschlagen, um den Öffnungs- oder Schließungsinduktionsschlag abzublenden. Hierzu dient folgende Einrichtung (s. Fig. 62). Auf einem Hartkautschuktischchen ist ein Achsenlager montiert. In demselben läuft eine feine stählerne Achse,

an deren Mitte eine Hülse *A* angelötet ist, durch die ein kurzer, gerader, dünner Strohhalm gesteckt wird. Derselbe bildet einen (ungleich-) zweiarmigen Hebel. Der kürzere, ca. 2 cm lange Hebelarm ist offen; in das Ende des anderen, ca. 4 cm langen Armes ist ein Platindrat *P* gesteckt, der in einen Bügel ausgeht, der genau wie der in Fig. 61 (*P*) wiedergegebene gebildet ist. Wie dieser taucht er mit seinen Enden in zwei Glaszylinderchen mit

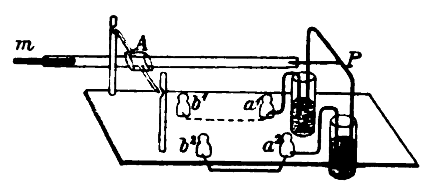


Fig. 62. Apparat zur Abblendung der Schließungs- bezw. Öffnungsschläge.

Quecksilber, und zwar bleibt der eine Arm beim Auf- und Abgleiten beständig im Quecksilber, der andere sinkt beim Abgleiten ein kurzes Stückchen in das Quecksilber ein und wird beim In-die-Höhe-gehen aus dem Hg herausgehoben. Durch Höher- und Niederschrauben des Quecksilberbehälters ist (wie bei Fig. 61) eine feine Einstellung möglich. Aus den Hg-Näpfchen leiten außerdem Platindrähte zu zwei Polklemmen a^1 und a^2; ferner sind noch zwei mit a^1 bezw. a^2 durch Kupferdraht verbundene Polklemmen, b^1 und b^2, vorhanden. An den NEEFschen Hammer eines DUBOIS-REYMONDschen Induktoriums ist in der Mitte des T-Stückes ein ca. 4 cm langer, 1 mm dicker wagerechter, in der Längsrichtung des Hammers verlaufender Messingstab angelötet. Das Ende des Messingstabes *m* (Fig. 62) wird 1—2 mm weit in den offenen, kurzen Hebelarm des Strohhalms eingeschoben. (Das Ebonitbrettchen ist durch eine Klemme an einem Stativ in passender Lage und Höhe befestigt). Wenn nun bei Schluß des Stromes (durch Eintauchen des Platinbügels des Metronoms in das Quecksilber) der NEEFsche Hammer durch den Elektomagneten angezogen wird, so senkt er das kurze Hebelende des Stroh-

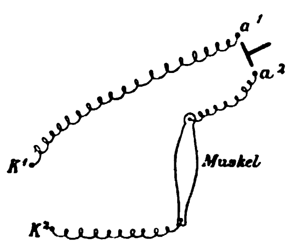


Fig. 63. Abblendung der Öffnungsreize.

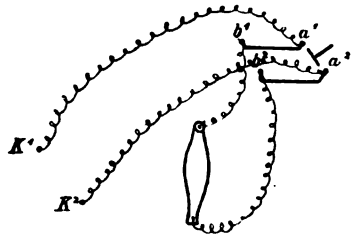


Fig. 64. Abblendung der Schließungsreize.

halmes und hebt das lange Ende mit dem Platinbügel. Die Spitzen des letzteren waren im Moment des Stromschlusses noch im Quecksilber eingetaucht; unmittelbar darauf sind sie herausgehoben. Wenn man nun die eine Polklemme der sekundären Spirale K^1 mit a^1 unseres kleinen Apparates, K^2 und a^2 mit dem Muskel verbindet (Fig. 63), so ist im Moment der Schließung Verbindung zwischen a^1 und a^2 durch den Platinbügel und das Quecksilber hergestellt, und es kommt zu einer Schließungszuckung. Unmittelbar darauf ist die Verbindung aufgehoben: der Platinbügel (bezw. die eine Spitze) schwebt frei über dem Quecksilber in der Luft. Dies ist auch noch der Fall, wenn nunmehr der Strom geöffnet wird; der Öffnungsreiz vermag also nicht durchzugehen und nicht zum Muskel zu gelangen. Erst wenn der momentane Öffnungs-

reiz vorüber, fällt der Bügel in das Quecksilber; der folgende Schließungsschlag geht wieder durch u. s. f. Es gelangen also nur Schließungsreize zum Muskel, die Öffnungreize sind abgeblendet. Man kann aber auch die Schließungsreize abblenden und nur die Öffnungsreize wirken lassen. Zu diesem Zwecke verbindet man K^1 und K^2 von der sekundären Spirale mit a^1 und a^2 und führt von b^1 und b^2 Drähte zum Muskel (Fig. 64). Dann geht, wenn der Platinbügel in das Hg eintaucht, der Strom von K^1 über a^1 durch den Platindraht nach a^2 und nach K^2 zurück: es gelangt also kein Schließungsreiz zum Muskel. Erst wenn der Bügel gehoben ist (das ist im Moment der Stromöffnung der Fall), geht der Reiz von K^1 bezw. K^2 über a^1b^1 bezw. a^2b^2 zum Muskel: es sind also die Schließungszuckungen abgeblendet und nur die Öffnungszuckungen wirksam*).

Mit unserem adaptierten Metronom (Fig. 61) können wir den Strom alle 2 Sekunden und rascher, aber nicht langsamer unterbrechen (da die langsamsten Schwingungen 2 Sekunden nicht übersteigen). Es ist aber zuweilen wünschenswert, langsamere Unterbrechungen (alle $^1/_{10}$, $^1/_2$, 1 Min. etc.) zu erhalten. Hierzu dient die BOWDITCH-BALTZAHRsche Kontaktuhr**). Die Einrichtung derselben zeigen Fig. 65 und 65a. An der mit einem Sekundenpendel P versehenen, durch ein Gewicht in Gang erhaltenen Uhr steht mit dem Räderwerk eine Metallscheibe m in Verbindung, auf welcher in konzentrischer Anordnung eine gewisse Anzahl kurzer Metallstifte angebracht ist. Der äußere Kreis enthält 60, der nächste 30, ein dritter 20 etc. voneinander gleich weit entfernte Stifte; der innerste Kreis hat nur einen Stift. Die Scheibe macht in einer Minute eine Umdrehung. Eine federnde Metallzunge z kann durch Verschiebung des mit ihr verbundenen Körpers k auf der Horizontalstange st so eingestellt werden, daß ihre Lage einem der 10 Stiftkreise entspricht. Wird das Ende der Zunge gehoben, so löst sich ein an der Spitze der Schraube s befindlicher Platinstift (s. Fig. 65a) von einer Platinplatte los, um beim Zurückfedern der Zunge seine Berührung mit der Platte wiederherzustellen. Dieser Platinkontakt dient zur Schlie-

Fig. 65. BALTZAHRsche Kontaktuhr.

Fig. 65a. Unterbrechungsvorrichtung der BALTZAHRschen Uhr.

*) Der kleine Abblendeapparat wird u. a. von Mechaniker ERDMANN in Erlangen zum Preise von ca. 12 Mk. geliefert. Feines Stativ dazu, mit Stellschrauben (auch anderweitig verwendbar) ca. 6 Mk.

**) Vgl. LANGENDORFF, Physiologische Graphik, S. 124 f.

ßung und Unterbrechung des Stromes. Das Platinplättchen ist nämlich durch die Vermittelung des Uhrgehäuses mit dem Leitungsdraht *d*, die Platinspitze durch eine vom Gehäuse isolierte Verbindung mit dem Drahte *d'* verbunden. Ist nun die Zunge so eingestellt, daß sie einem der Stiftkreise, z. B. dem äußersten entspricht, so wird sie jedesmal, wenn ein Stift unter ihr vorbeipassiert, durch ihn etwas gehoben; ist der Stift vorbei, so federt sie zurück. Der elektrische Kontakt wird deshalb jedesmal für eine kleine Weile gelöst werden und sich alsbald wieder herstellen, und zwar wird bei der genannten Einstellung sich dies 60mal in der Minute ereignen. Da die Stifte eines Kreises unter sich gleich weit entfernt sind, wird also der Strom jede Sekunde unterbrochen und wieder geschlossen. Stellt man den Metallkörper *k* so ein, daß die Zunge mit einem der anderen Stiftkreise in Kontakt kommt, so kann man statt 60 nach Belieben 30, 20, 15, 12 . . . 1 Unterbrechung des Stromes in der Minute herbeiführen. Diese Zeitintervalle sind auf dem Uhrgehäuse verzeichnet; der Index *i* zeigt an, auf welchen Unterbrechungskreis die Zunge eingestellt ist. — Die Stromunterbrechung dauert um so länger, je länger die Zunge auf jedem Stifte schleift. Durch Handhabung der den Platinstift tragenden Schraube *s*, durch welche die Zunge höher oder tiefer eingestellt werden kann, hat man es in der Hand, die Unterbrechungsdauer innerhalb gewisser Grenzen zu verändern.

C. Spezieller Teil.

Nach den Auseinandersetzungen im „Allgemeinen Teil" könnten wir die Muskelgifte einteilen in:

1. Pharmaka, die den Muskel in seiner Struktur tiefgehend verändern (Beispiel Saponin, Koffein).

2. Pharmaka, die ohne den Muskel in seiner anatomischen Struktur zu schädigen, die Elastizität des Muskels verändern (Beispiel Apomorphin, Digitalin).

3. Pharmaka, die die Muskelkurve verändern (ein bekanntes Beispiel hierfür ist das Veratrin).

4. Pharmaka, die die Erregbarkeit des Muskels verändern; dieselbe ist entweder gesteigert (Chlornatrium), zuweilen treten sogar spontane Zuckungen ein (viele Salzlösungen). oder herabgesetzt (Chlorkalium). In vielen Fällen folgt einer anfänglichen Steigerung eine spätere Herabsetzung (Fluornatrium, Jodnatrium).

5. Pharmaka, die die Muskelarbeit verändern; sie ist entweder gesteigert (Koffein) oder vermindert (Emetika).

6. Pharmaka, die die Ermüdbarkeit des Muskels verändern; die Ermüdbarkeit nimmt entweder allmählich (Amine der Fettreihe) oder sprungweise (Bleisalze) zu.

Diese Einteilung gäbe ein rationelles System der Muskelgifte. Zur vollständigen Durchführung desselben sind aber unsere Kenntnisse bei weitem nicht ausreichend. Die Wirkungsweise auch nur der bekanntesten Muskelgifte ist nicht so allseitig systematisch durchforscht, daß wir sie in ein derartiges geschlossenes System bringen könnten.

Man könnte zweitens die Muskelgifte nach chemischen Gruppen abhandeln: Metalloide, Metalle, Verbindungen der Fettreihe, der aromatischen Reihe, Alkaloide, Glykoside und organische Körper unbekannter Zusammensetzung. Aber auch dies erscheint kaum durchführbar. Es sind viele der wichtigsten chemischen Verbindungen noch gar nicht auf ihre Muskelwirkungen untersucht worden, so daß sich dieses chemische System als sehr unvollständig und lückenhaft darstellen würde.

Man kann schließlich die wichtigeren experimentellen Untersuchungen über Muskelgifte nacheinander aufführen. Bei den experimentellen Arbeiten über Muskelgifte sind meistens ganze zusammengehörige Gruppen von Pharmacis untersucht worden. Wir wollen die Ergebnisse dieser Arbeiten möglichst nach solchen Gruppen besprechen, und zwar werden wir im allgemeinen von den einfacheren Körpern (Salzen der Alkalien und alkalischen Erden) zu den komplizierteren (Alkaloiden etc.) aufsteigen.

Zuerst sollen die Wirkungen der Pharmaka auf den Kaltblütermuskel besprochen werden; dabei sollen einige wichtige allgemeine Untersuchungen (von Dreser und von Grützner) vorangestellt werden; sodann wird das über Beeinflussung der Warmblütermuskeln durch Pharmaka Bekannte geschildert, und schließlich soll eine Darstellung der allgemeinen Physiologie und Pharmakologie der glatten Muskelfasern folgen.

Untersuchungen am Kaltblütermuskel.

Bei Untersuchungen am Froschmuskel wird man, was die Prüfung der Elastizität und der Arbeitsleistung betrifft, zweckmäßig die Arbeit von H. Dreser: „Über die Messung der durch pharmakologische Agentien bedingten Veränderungen der Arbeitsgröße und der Elastizitätszustände des Skelettmuskels“ *) zum Muster nehmen.

Dreser untersuchte zunächst die Dehnungskurve des ruhenden, unvergifteten Froschmuskels. Bezüglich der Dehnungskurve toter Muskeln hatte der Physiker Wertheim angegeben, daß ihre Gestalt einer Hyperbel entspreche. Die Form der Kurve werde wiedergegeben durch die Gleichung $y^2 = ax^2 + bx$; es ist dies die Scheitelgleichung einer Hyperbel, d. h. die Gleichung eines Hyperbelzweiges, dessen Scheitel in dem Anfangspunkt des Koordinatensystems liegt. Wertheim hat a und b zunächst aus je zwei Beobachtungen bestimmt, sodann für ein drittes x das entsprechende y berechnet und mit dem beobachteten y verglichen und dabei angeblich eine gute Übereinstimmung des berechneten und des beobachteten Wertes erhalten. Wertheim hat an totenstarren menschlichen Muskeln und an Säugetiermuskeln experimentiert, welche der Totenstarre wahrscheinlich bereits nahe waren. Dreser operierte an lebensfrischen Froschmuskeln, und zwar teils am Gastrocnemius, teils an dem parallelfaserigen Sartorius. Dreser gibt für zwei Dehnungsversuche am Sartorius folgende Zahlen (x = Belastung in g, y = Verlängerung des Sartorius, unreduziert, d. h. so wie sie durch den 5—10 mal vergrößernden Schreibhebel geschrieben wurde).

*) Archiv für exper. Pharmakol., Bd. 27, S. 50.

	x	y	Hieraus berechnet	a	b
I.	1	5,3	aus 1 und 2	+ 0,79	27,3
	2	7,6	„ 1 „ 3	+ 2,62	25,47
	3	10,0	„ 1 „ 4	+ 1,09	27,00
	4	11,2	„ 1 „ 5	+ 1,96	26,03
	5	12,3	„ 1 „ 6	+ 0,015	28,10
	6	13,0	„ 1 „ 7	— 0,342	28,43
	7	13,5	„ 1 „ 8	— 0,501	28,59
	8	14,0	„ 1 „ 9	— 0,591	28,68
	9	14,5	„ 1 „ 10	— 0,62	28,70
	10	15,0			

	x	y	Daraus berechnet	a	b
II.	1	4,0	aus 1 und 2	+ 5,125	10,875
	2	6,5	„ 1 „ 3	+ 2,66	13,33
	3	8,0	„ 1 „ 4	+ 1,41	14,59
	4	9,0	„ 1 „ 5	+ 0,704	15,296
	5	9,7	„ 1 „ 6	+ 0,336	15,664
	6	10,3	„ 1 „ 7	+ 0,110	15,99
	7	10,8	„ 1 „ 8	— 0,045	16,045
	8	11,2	„ 1 „ 9	— 0,163	16,163
	9	11,5	„ 1 „ 10	— 0,256	16,256
	10	11,7			

Danach schwanken die Koeffizienten a und b so außerordentlich, daß von einer Geltung der Formel $y^2 = ax^2 + bx$ nach DRESER nicht die Rede sein kann.

Von wesentlicher Bedeutung ist der Wechsel des Vorzeichens von a, der bei zunehmender Belastung (steigendem x) eintritt. Dieser Vorzeichenwechsel hat folgende Bedeutung: Die Scheitelgleichungen für Hyperbel, Parabel, Ellipse lauten

$$y^2 = 2px + \frac{p}{a}x^2 \quad \text{für die Hyperbel}$$

$$y^2 = 2px \quad \text{„ „ Parabel}$$

$$y^2 - 2px - \frac{p}{a}x^2 \quad \text{„ „ Ellipse}$$

(wo p den Halbparameter, a die halbe Hauptachse der Kurve bezeichnet).

Wenn nun die Werte des Koeffizienten von x^2 mit steigenden Belastungen immer kleiner und kleiner, dann Null und später sogar mehr und mehr negativ werden, so besagt dieses Verhalten von a, daß die Dehnungskurve anfangs zwar eine Hyperbel ist; aber jeder Zuwachs der Belastung vergrößert die Hauptachse der hyperbolischen Dehnungskurve, wodurch letztere allmählich eine parabolische Form annimmt, nämlich dann, wenn der Koeffizient von x^2 durch den Wert Null hindurchgeht: bei negativem Vorzeichen von a repräsentiert das betreffende Stück der Kurve bereits keinen Parabelbogen mehr, sondern es gehört einer Ellipse an. Bei großen Belastungen, nämlich solchen, deren x größer ist als die halbe Hauptachse der Ellipse, nähert sich also die Dehnungskurve wieder der Abszisse, mit anderen Worten: der Muskel scheint sich unter dem Einfluß relativ sehr stark dehnender Gewichte zu verkürzen. In der Tat beobachtete DRESER am Musculus sartorius an besonders erregbaren Präparaten unmittelbar nach Entfernung der höchsten Belastung deutliche Erregungszustände, die sich entweder in spiraligen Verkrümmungen oder sogar in kleinen rhythmischen Kontraktionen äußerten. Die stärkeren Dehnungen haben demnach offenbar als mechanischer Reiz gewirkt; da nun unter dem Einfluß dieses Dehnungsreizes der Muskel seiner verkürzten Form zustrebt, so ist der frische lebende Muskel unter dem Einfluß stärker dehnender Gewichte gewissermaßen in ein neues

Gebilde übergegangen von anderen physikalischen Eigenschaften, als er sie bei der Belastung mit schwachen Gewichten besitzt. Daher der Übergang der hyperbolischen Dehnungskurve in die Parabel und schließlich in die Ellipse als Ausdruck der durch den Dehnungsreiz bewirkten Verkürzung.

Wie soll man nun ein Maß für die Dehnbarkeit des Muskels gewinnen, wenn ein eindeutiges Gesetz y = funct. x sich aus den empirischen Werten nicht erkennen läßt? Das kann man nach DRESER, wenn man die Arbeit mißt, welche die von Null bis zur Endspannung wachsende Reihe der Gewichte in dem gedehnten Muskel angehäuft hat. In Figur 66 würde das von den Linien OH, HP und der Dehnungs-

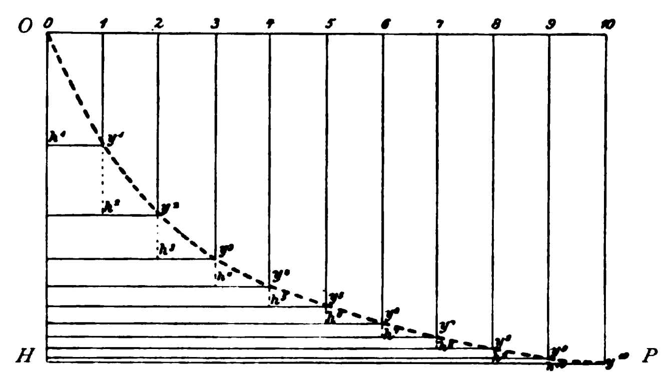


Fig. 66. Diagramm zum Sartoriusdehnungsversuch.

kurve OP begrenzte Areal die bei der Dehnung latent gewordene Arbeit geometrisch repräsentieren. Dies macht DRESER durch folgende Betrachtungen klar: Nehmen wir an, der durch 10 g um den Betrag 11,7 (vergleiche Tab. II) $= y_{10}$ gedehnte Muskel würde um 1 g entlastet; seine Gleichgewichtslage bei 9 g ist $11{,}5 = y_9$; er hat also 9 g um $0{,}2 = y_{10} - y_9$ gehoben. In der Figur wird die dabei geleistete Arbeit dargestellt durch das unterste sehr lange und sehr schmale Rechteck. Wenn man die dehnende Last nochmals um 1 g vermindert, so hebt der Muskel 8 g um $0{,}3 = y_9 - y_8$; die hierbei geleistete Arbeit wird durch das zweitunterste Rechteck dargestellt. Setzt man diese Betrachtungsweise für die übrigen x und y fort bis x_0, y_0, so erkennt man, daß bei einer derartigen sukzessiven Entlastung die geleistete Arbeit durch die treppenartig gezackte und aus den einzelnen Rechtecken aufgebaute Fläche dargestellt wird. Denkt man sich anstatt der sukzessiven Entlastung von je 1 g allmähliche Entlastung durch unendlich kleine Gewichte, so stellt das Flächenareal OHP die bei der Dehnung des Muskels aufgewandte Arbeit dar.

Etwaige Änderungen, die der Muskel durch chemische oder physikalische Agentien erfährt, werden sich durch ein verschiedenes Aussehen der Dehnungskurve kundgeben. Wenn in allen Fällen immer mit der gleichen Reihe der Gewichte experimentiert wird, so bleibt die Länge der Abszissen der untersuchten Kurven unverändert. Die Ordinaten werden bei vermehrter Dehnbarkeit des Muskels sich verlängern, bei verminderter Dehnbarkeit verkürzen. Das Areal OHP, welches die bei der Dehnung des Muskels aufgewandte Arbeit darstellt, wird, da es von den Ordinaten der Dehnungskurve abhängt, mit diesen ebenfalls wachsen oder abnehmen. Je mehr sich der Verlauf der Dehnungskurve der Geraden nähert, um so größer wird ceteris paribus die bei der Dehnung aufge-

wandte Arbeit sein. Wenn man nun das von der Kurve $Oy_7y_8 \ldots y_8y_9P$ abgeschnittene Arbeitsareal mit dem von der Sehne der Kurve (der Geraden OP) begrenzten rechtwinkligen Dreieck OHP vergleicht, so hat man in dieser Proportion einen Maßstab für die Krümmung der Kurve. DRESER berechnete nach Kurven von BOUDET*) Arbeitsareal und Dreiecksfläche bei normalem und bei eingetrocknetem Muskel:

I. Normal:	Belastung	Dehnung
	10 g	11 mm
	20 „	17 „
	30 „	21 „
	40 „	24 „
	50 „	27 „

Arbeitsareal = 48,5; Dreiecksfläche 67,5; $\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = 71{,}8$ Proz.

II. Bei Eintrocknung:	Belastung	Dehnung
	10 g	3 mm
	20 „	5,3 „
	30 „	7,2 „
	40 „	8,5 „
	50 „	10,5 „

Arbeitsareal 23,25; Dreiecksfläche 26,25; $\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = 88{,}5$ Proz.

Hieraus ergibt sich, daß einmal der Muskel durch Eintrocknung weniger dehnbar wird, und daß zweitens seine Dehnungskurve einen gestreckteren Verlauf besitzt als die Dehnungskurve des normalen Muskels. — Ähnlich verhält sich der künstlich erwärmte Muskel gegenüber dem normalen.

DRESER stellte des weiteren die Dehnungskurve des zuckenden Froschmuskels fest. Durch einen belasteten zuckenden Muskel wird ein Gewicht geworfen („Wurfhöhe"), nicht nur gehoben. Die aufsteigende Bewegung des zuckenden Muskels hat nämlich nach HELMHOLTZ nur eine Dauer von $\frac{1}{100}$ Sekunden. Ein zuckender Muskel, der im Beginn der Zuckung mit einem bestimmten Gewicht belastet war, wird somit nach $\frac{1}{100}$, $\frac{2}{100}$, $\frac{3}{100}$ Sekunden durch einen immer geringer werdenden Anteil des Gewichtes gespannt sein und am Ende der Zuckung eventuell ganz entspannt sein. Daraus geht hervor, daß man die Spannung des zuckenden Muskels nicht direkt mittels Gewichten messen darf. DRESER benutzte deshalb folgende Einrichtung (s. Fig. 67): Er brachte das untere Ende des Muskels unter Anwendung des „Überlastungsverfahrens" mit einem Gummibande in Verbindung, welch letzterem durch ein angehängtes Gewicht die gewünschte Spannung P erteilt wurde. Es wurde dann in gespanntem Zustande des Gummibandes dessen unteres Ende fixiert, und bei der nun ausgeführten Zuckung hatte der Muskel fortwährend, und ohne die dehnende Last durch Beschleunigung erleichtern zu können, die vorher als Überlastung angebrachte Spannung zu überwinden, ja er hatte, da er das Gummiband noch um die von ihm erreichte Hubhöhe dehnen mußte, noch einen entsprechenden Zuwachs von Spannung

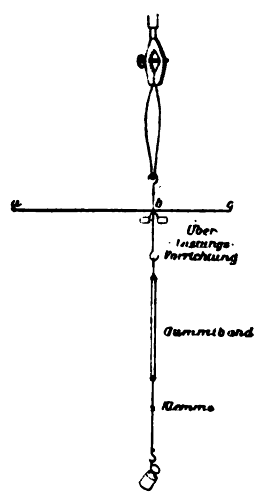


Fig. 67. Vorrichtung zur Bestimmung der Spannung des zuckenden Muskels.

*) BOUDET, De l'élasticité musculaire. Thèse de méd. Paris 1880.

$(P + \Delta P)$ zu überwinden. — Je nachdem man verschiedene Anfangsspannungen (P_1, P_2 usw.) als Überlastungen anbrachte, erhielt man verschiedene Höhen, bei denen sich die Spannung des Muskels und die Spannung des Gummibandes miteinander im Gleichgewicht befanden. Die Höhen nahmen mit wachsendem P ab. Um die Kurve der Gleichgewichtshöhen des zuckenden Muskels oder die Dehnungskurve des zuckenden Muskels zu konstruieren, hat man als Abszissen die verschiedenen $P + \Delta P$ aufzutragen und als zugehörige Ordinaten der Dehnungskurve die respektiven Differenzen, welche durch Subtraktion der einzelnen Gleichgewichtshöhen von der Hubhöhe des unbelastet zuckenden Muskels resultieren.

Die bei der Zuckung unter solchen Umständen geleistete Arbeit besteht aus zwei Summanden: erstens dem durch die Strecke h hindurch überwundenen Wiederstande P, gleich dem Rechteck $P \cdot h$ (s. Figur 68), und zweitens dem Zuwachs ΔP, welcher durch allmähliche weitere Dehnung des Gummibandes um die Länge h entsteht. Da die Zuwachsspannung während der Strecke h von Null an bis zu ΔP anwächst, und zwar geradlinig, weil die Dehnungskurve des Gummibandes eine gerade Linie bildet, so wird geometrisch die bei Herstellung des Dehnungszuwachses geleistete Arbeit ausgedrückt durch ein rechtwinkliges Dreieck mit den Katheten ΔP und h, welches, dem Rechteck $P \cdot h$ sich anlagernd, den Ausdruck für die gesamte geleistete Arbeit als Trapez darstellt. Der Flächeninhalt des Trapezes $= \frac{h}{2} \cdot (2P + \Delta P)$ ist gleich der bei der Zuckung geleisteten Arbeit.

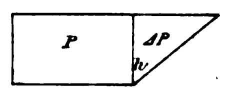


Fig. 68. Darstellung der Arbeitsleistung des zuckenden Muskels.

Schwierigkeit macht die genaue Ermittelung des von dem zuckenden Muskel in unbelastetem Zustande zurückgelegten Weges wegen der Trägheit des bewegten Hebels, der ja bei der Belastung Null, bei dem der Muskel die größte Exkursion macht, die größte Beschleunigung erfährt. DRESER verfuhr in folgender Weise: Als Schreibhebel benutzte er einen dünnen Glashalm (*a b c* der Figur 67), der bei seiner Bewegung als ein einfaches physikalisches Pendel zu betrachten ist. Ein solches Pendel hat in einer bestimmten Entfernung von seinem Aufhängungspunkte (beim Hebel Drehungspunkt) eine Stelle *b*, wo man sich die ganze Masse konzentriert denken kann. Dieser Punkt, der „Schwingungsmittelpunkt", befindet sich in der Entfernung von zwei Dritteln der Hebellänge vom Drehpunkte aus. DRESER läßt nun den Muskel an jenem Punkt angreifen. Die Vergrößerung ist daher nur $1\,^1/_2$ fach; die Höhe der Zuckungen wurde mit dem Mikroskop mit Hilfe eines Okularmikrometers bestimmt.

DRESER gibt zwei Tabellen über Versuche am Sartorius: Reizung durch maximalen Öffnungsschlag; die Spannungen p als Überlastung angebracht; h Teilstriche des Okularmikrometers (140 Teilstriche = 0,46 cm wirklicher Verkürzung des Muskels). Bei I ist die Anfangsspannung theoretisch = 0; in Wirklichkeit ist sie = 0,22 g (Gewicht des Hebels im Drehpunkte); die Arbeitsleistung bei der Anfangsspannung „Null" ist dann 0,46 cm $\times$ 0,22 g = 0,1012 gcm, kommt also dem theoretischen Werte 0 gcm recht nahe. Eigentlich wäre noch diejenige Arbeit des Muskels, welche er bei Hebung seiner eigenen Substanz leistet, in Rechnung zu bringen; sie ist gleich dem Gewichte des Muskels, multipliziert mit der halben Hubhöhe; dieser Wert ist aber so geringfügig, daß er zu vernachlässigen ist. Bei den Aktionen II—V, bezw. II bis VII hat

der Muskel außer der betreffenden Überlastungsspannung auch noch, durch die weitere Dehnung des Gummibandes um den Betrag seiner Verkürzung, einen stetig wachsenden Widerstand zu überwinden. Die Endspannung, welche der Muskel in dem Gummibande auf der Höhe seiner Kontraktion erzeugte, war aus vorheriger Graduierung des Gummibandes zu ersehen. Um die Koordinaten der Dehnungskurve des zuckenden Muskels zu gewinnen, hat man die berechneten Endspannungen als Abszissen (x), als zugehörige Ordinaten (y) die Differenzen zwischen der größten Hubhöhe des unbelastet und ohne Spannungswiderstand zuckenden Muskels und den einzelnen kleineren Hubhöhen aufzutragen.

Tabelle I.

	p als Überlastung	h in Teilstrichen	Δp Spannungszuwachs	$p + \Delta p = x$ Endspannung	y	Arbeit $= (p + p + \Delta p)\frac{h}{2}$
I.	0 g	140	0	0	0	0
II.	2 „	64	1,68 g	3.68 g	76	181,76
III.	5 „	45	1,18 „	6,18 „	95	251,55
IV.	10 „	20	0,53 „	10.53 „	120	205,3
V.	12 „	0	0 „	12,00 „	140	0

Sucht man hieraus nach der Wertheimschen Dehnungsgleichung, $y^2 = ax^2 + bx$, a und b zu berechnen, so findet man bei den verschiedenen Kombinationen durchaus keine übereinstimmenden Werte.

Tabelle II.

	p	h	Δp	$p + \Delta p = x$	y	Arbeit $= (p + p + \Delta p)\frac{h}{2}$
I.	0 g	147	0	0	0	0
II.	2 „	69	1,81 g	3,81 g	78	200,44
III.	5 „	52	1,37 „	6,37 „	95	295,62
IV.	7 „	40	1,05 „	8,05 „	107	301,0
V.	10 „	26	0,715 „	10,71 „	121	269,23
VI.	12 „	19	0,5 „	12,5 „	128	232,75
VII.	15 „	0	0	15,00 „	147	0

Auch hier zeigen wieder die Werte der für die Formel $y^2 = ax^2 + bx$ berechneten Koeffizienten keine Übereinstimmung. Hieraus ergibt sich, daß eine Anwendung der Wertheimschen Gleichung auf die Dehnungskurve des zuckenden Muskels nicht statthaft ist, ebensowenig wie beim ruhenden Muskel.

Für die Analyse des Einflusses von Giften auf die Dehnbarkeit und Arbeitsleistung des Muskels hat nun Dreser nicht mit Einzelzuckungen, sondern mit kurzen Tetanis (von $^1/_2$ Sek. Dauer) operiert. Wie die Physiologie lehrt, sind selbst unsere raschesten Bewegungen keine Zuckungen, sondern kurze Tetani. Bei der erheblicheren Arbeitsleistung des tetanisierten Muskels wird der hauptsächlichste Anteil der Muskelkraft von den roten, „langsamen“ Muskelfasern geleistet, nicht von den weißen, „flinken“ Muskelfasern, die bei der raschen Zuckung vorwiegend beteiligt sind, und die einen verhältnismäßig sehr unbedeutenden Tetanus entwickeln. Die geringere Kraft der weißen Muskeln zeigt sich ferner darin, daß bei gleicher Belastung die Hubhöhen der weißen Muskeln im Vergleich mit denen der roten beim Tetanus sehr niedrig sind.

Dreser untersuchte die Einwirkung der Pharmaka auf den in Verbindung mit dem lebenden Tiere gelassenen, blutdurchströmten Musculus gastrocnemius des Frosches (Technik s. „Methodologischen Teil“ S. 500). Die Hüftnervenplexus wurden beiderseits durchtrennt; es blieb deshalb der zu untersuchende Muskel von den Innervationsanstren-

gungen des Tieres verschont. Blutungen sind sorgfältig zu vermeiden, weil die absolute Kraft des Muskels bei Verschlechterung der Blutzufuhr bedeutend sinkt.

Bei der langsam erfolgenden tetanischen Hebung eines Gewichtes erfährt dieses keine nennenswerte Beschleunigung, sodaß es unnötig ist, bei den Tetanusversuchen den Zug des Gewichtes durch den Zug eines Gummibandes von bekannter Spannung zu substituieren.

Fick und Heidenhain haben gezeigt, daß der Muskel kleinere Gewichte bei demselben tetanisierenden Reiz weniger hoch hebt, als größere Gewichte (durch die er stärker gedehnt wird). Die Hubhöhen wachsen bis zu einer gewissen Grenze (z. B. von 10 g steigend bis 100 g); jenseits des erreichten Maximums nehmen sie bei weiter steigender Last ab. Dasjenige Gewicht, das von dem Gastrocnemius 30—40 g schwerer Temporarien (Männchen) bei einem halbsekundenlangem Tetanus am höchsten gehoben wurde, betrug 90—100 g („optimale Spannung oder Belastung des Muskels").

Die Versuche wurden in folgender Weise angestellt: Zunächst wurden an dem einen Gastrocnemius die Normalbeobachtungen durchgeführt. Die Dehnungskurve des ruhenden Muskels wurde dargestellt, indem der Muskel fortschreitend mit 10 . . . 20 . . . 30 . . . bis 100 g belastet und die zugehörigen Verlängerungen aufgeschrieben wurden. Zur Ermittelung der Arbeitsleistung des Muskels wurde die „optimale Belastung" von 100 g als Anfangsspannung des zu tetanisierenden Muskels an denselben angebracht; die weiteren Gewichte, immer um 100 g steigend, wurden als Überlastungen angebracht; daher war der nicht tetanisierte Muskel nur seiner optimalen Spannung ausgesetzt und hatte erst bei seiner Kontraktion die Gesamtlast, bestehend aus 100 g Belastung + der Überlastung, zu heben. Das Produkt von erreichter Hubhöhe und gehobener Gesamtlast ergibt die geleistete Arbeitsgröße. Diejenige Gesamtlast, welche der Muskel bei seinem Tetanus gerade nicht mehr imstande ist, zu heben, stellt die dem optimalen Spannungszustande des Muskels entsprechende „absolute Kraft" dar. Für die Änderung der Arbeitsfähigkeit des Muskels durch ein Gift gibt diejenige Arbeitsgröße den präzisesten Ausdruck, welche unter allen der ganzen Reihe die größte ist: „Arbeitsmaximum".

Nachdem Dehnungskurve und Arbeitsleistung am normalen Tiere bestimmt waren, wurde das Tier (durch subkutane Injektion) vergiftet, und nach zwei oder drei Stunden das zweite Bein in der genau gleichen Weise untersucht.

Apomorphin.

Dehnungskurve des ruhenden Muskels.

Normal		Apomorphin. mur. 0,01	
10 g	10,9 mm*)	10 g	12,5 mm
20 „	13,8 „	20 „	16,4 „
30 „	16,0 „	30 „	19,3 „
40 „	17,7 „	40 „	21,1 „
50 „	19,0 „	50 „	22,6 „
60 „	20,0 „	60 „	24,0 „
70 „	20,7 „	70 „	25,3 „
80 „	21,6 „	80 „	26,3 „
90 „	22,4 „	90 „	27,5 „
100 „	23,2 „	100 „	28,4 „

$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{56,8}{116} = 49$ Proz. $\qquad \frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{73,1}{142} = 51,4$ Proz.

*) Hebelverlängerung hier, wie bei Bestimmung der Muskelarbeit 5 : 1, weshalb die Werte durch 5 zu dividieren sind.

Durch Apomorphin wird somit die Dehnbarkeit des Muskels beträchtlich erhöht; die Dehnungskurve verläuft gleichzeitig etwas gestreckter als im Normalzustand.

Arbeitsleistung des Muskels.

I. Normal			Apomorphin. mur. 0,005 subkut. 3 Std. nach der Injektion		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	30,6 mm	3060	100 g	30 mm	3000
200 „	27,0 „	5400	200 „	25 „	5000
300 „	23,0 „	6900	300 „	18 „	**5400**
400 „	20,2 „	8080	400 „	11,4 „	4560
500 „	18,4 „	**9200**	500 „	4,0 „	2000
600 „	12,2 „	7320	550 „	0,8 „	400
700 „	8,0 „	5600			

II. Normal			Apomorphin. mur. 0,01; 3 Std. nach der Injektion		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	23,3 mm	2930	100 g	27 mm	2700
200 „	25,6 „	5120	200 „	20 „	**4000**
300 „	24,5 „	7350	300 „	12,5 „	3750
400 „	21,6 „	8640	400 „	5,0 „	2000
500 „	17,6 „	**8800**	450 „	0 „	0
600 „	13,3 „	7980			
700 „	10,3 „	7210			
800 „	3,0 „	2400			
850 „	0 „	0			

III. Normal			Apomorphin. mur. 0,005		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	31,3 mm	3130	100 g	30,8 mm	3080
200 „	28,0 „	5600	200 „	25,1 „	5000
300 „	24,0 „	7200	300 „	19,4 „	**5820**
400 „	21,0 „	8400	400 „	14,4 „	5760
500 „	18,6 „	9300	500 „	11,0 „	5500
600 „	15,6 „	**9360**	600 „	5,0 „	3000
(Sehne löste sich vom Muskel)			700 „	1,3 „	910

Das Apomorphin setzt also die Arbeitsleistung des Muskels bedeutend herab. Die Hubhöhen bei optimaler Belastung haben zunächst keine erheblichere Verminderung erlitten, sodaß, nur mit diesen Gewichten geprüft, man bei dem Muskel kaum einen Lähmungszustand vermuten würde. Desto mehr hat die absolute Kraft durch das Apomorphin gelitten; vor allem zeigt sich aber die Herabsetzung in der starken Abnahme der Arbeitsmaxima.

Weinsaures Kupferoxydnatrium.

Bei der Kupfervergiftung beobachtet man starke Verminderung der Muskelarbeit. Dieselbe hängt aber zum großen Teil von einer außerordentlich raschen Abnahme der Muskelerregbarkeit ab. Über diese gibt folgende Tabelle Auskunft:

Vergiftung mit 0,015 CuO. Belastung dauernd = 100 g.

	h	Rollenabstand
Normal	35 mm	24 cm (maximaler Reiz)
nach 10 Min.	28,4 „	24 „
„ 15 „	21 „	21 „
„ 15 „	31 „	18 „ (maximaler Reiz)
„ 20 „	31 „	14 „ „ „
„ 30 „	19 „	10 „ „ „

Die Herabsetzung der Erregbarkeit des Muskels durch Cu-Salze erfolgt erst infolge der tetanischen Reizung des Muskels. Bei wieder-

holten Reizversuchen ergibt die erste Versuchsreihe fast genau die gleichen Werte wie der Normalversuch. Bei Beginn der zweiten Versuchsreihe hat die zur optimalen Belastung gehörige Hubhöhe schon ziemlich abgenommen, kann aber durch Verstärkung des Reizes wieder etwas erhöht werden, um aber nach wenigen (5—10 Min.) wieder abzunehmen. Nähert man die Rollen des Induktoriums noch mehr, so nimmt die Hubhöhe wieder etwas zu, bleibt aber trotz maximal wirkender Reize immer niedriger als die bei den anfänglichen Reizversuchen erreichte.

Tabelle II: CuO 0,015.

Normalbeobachtung		Erste Beobachtungsreihe 3 Std. post inject.		Zweite Beobachtungsreihe		Dritte Beobachtungsreihe	
p	h	p	h	p	h	p	h
100 g	31,0 mm	100 g	32 mm	100 g	28,0 mm	100 g	15,7 mm
200 „	25,2 „	—	—	200 „	23,0 „	200 „	6,7 „
300 „	21,0 „	—	—	300 „	18,0 „	300 „	1,2 „
400 „	18,6 „	400 g	19,2 mm	400 „	7,0 „		
500 „	9,2 „	—	—	450 „	1,0 „		
600 „	4,2 „	—	—				
650 „	1,1 „	650 g	2 mm				

Tabelle III: CuO 0,015.

Normalbeobachtung		Erste Beobachtungsreihe		Zweite Beobachtungsreihe	
p	h	p	h	p	h
100 g	32 mm	100 g	29,3 mm	100 g	20,3 mm
200 „	26 „	200 „	24,8 „	200 „	12,0 „
300 „	21,4 „	300 „	20,5 „	300 „	6,0 „
400 „	14,4 „	400 „	14,0 „	350 „	3,5 „
500 „	10,0 „	500 „	5,5 „	400 „	1,0 „
600 „	5,5 „	550 „	2,4 „		
650 „	0 „				

Rhodankalium.

Rhodankalium setzt die Arbeitsfähigkeit des Muskels herab, ohne daß die Erregbarkeit vom Nerven aus gleichzeitig in Mitleidenschaft gezogen wird.

Normalbeobachtung		CNSK 0,2 subkutan 2 Std. post injectionem	
p	h	p	h
100 g	28 mm	100 g	19,6 mm
200 „	22 „	200 „	11,5 „
300 „	16,8 „	300 „	3,7 „
400 „	10,4 „	350 „	0 „
500 „	7,0 „		
600 „	2,4 „		

Physostigminum salicylicum.

Die nachstehend untersuchten Substanzen gehören zu den den Muskel „erregenden“ Pharmacis.

Dehnungsversuch am ruhenden Muskel.

Normal		Physostigmin. salicyl. 0,004	
10 g	11.3 mm	10 g	8,0 mm
20 „	14,4 „	20 „	10,3 „
30 „	16,2 „	30 „	12,4 „
40 „	17.7 „	40 „	13.7 „
50 „	19.0 „	50 „	14,9 „
60 „	20,0 „	60 „	15,8 „
70 „	20,7 „	70 „	16,4 „
80 „	21,3 „	80 „	17,2 „
90 „	22,0 „	90 „	18,0 „
100 „	22,6 „	100 „	18,7 „

$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{83,9}{113} = 74,2$ Proz. $\qquad \frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{49,84}{93,5} = 53,3$ Proz.

Danach nimmt unter dem Einfluß des Physostigmins die Dehnbarkeit des Muskels ab, und die Dehnungskurve verläuft weniger stark gekrümmt als im unvergifteten Zustand. Die Verminderung der Dehnbarkeit hängt vielleicht von der erregbarkeitsteigernden Wirkung des Physostigmins auf die Muskelfasern selbst ab, indem dieselben, durch das Physostigmin reizbarer gemacht, durch die gleichen dehnenden Gewichte mehr zu Verkürzung gereizt werden als im Normalzustande.

Die Arbeitsleistung des Muskels wird durch Physostigmin (0,008 subkut.) durchaus nicht erhöht, sondern vermindert.

Normalbeobachtung		Nach 0,008 Physostigmin. salicyl.	
p	h	p	h
100 g	25,8 mm	100 g	15,3 mm
200 „	18,4 „	200 „	7.3 „
300 „	10,0 „	300 „	3,1 „
400 „	4,0 „	350 „	0,5 „
450 „	0.8 „		

Die Tetanuskurve des Physostigminmuskels zeigt ein eigenartiges Verhalten: der Muskel verkürzt sich zwar beim Beginn des Tetanus auf die volle Höhe, hält aber nicht auf derselben aus, sondern erschlafft bis zur halben Hubhöhe, um dann am Ende des $^1/_2$ Sek. langen Reizes völlig erschlafft in die alte Ruhelage zurückzukehren.

Koffein.

Die Wirkung des Koffeins hängt sehr von der angewandten Dosis ab. 2 mg, 1 mg und noch weniger machen die Dehnbarkeit des ruhenden Muskels regelmäßig zunehmen; ebenso erhöhen sie die Arbeitsfähigkeit des tätigen Muskels.

Dehnungskurven des ruhenden Muskels (Rana temporaria).

I.

Normalbeobachtung		2 Std. nach 0,002 Koffein	
10 g	9,7 mm	10 g	10,0 mm
20 „	13,0 „	20 „	14,0 „
30 „	15,4 „	30 „	16,0 „
40 „	17,3 „	40 „	17,5 „
50 „	18,4 „	50 „	20,0 „
60 „	19,6 „	60 „	21,2 „
70 „	20,1 „	70 „	22,3 „
80 „	21,3 „	80 „	23,5 „
90 „	22,3 „	90 „	24,5 „
100 „	23,0 „	100 „	25,3 „

$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{60,07}{115} = 52$ Proz. $\qquad \frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{70,07}{126.5} = 55,4$ Proz.

II.

Normalbeobachtung		3 Std. nach 0,7 mg Koffein	
10 g	8,8 mm	10 g	7,6 mm
20 „	11,7 „	20 „	11,0 „
30 „	14,2 „	30 „	13,2 „
40 „	15,7 „	40 „	15,1 „
50 „	17,1 „	50 „	16,7 „
60 „	18,4 „	60 „	18,5 „
70 „	19,4 „	70 „	20,1 „
80 „	20,2 „	80 „	21,6 „
90 „	20,8 „	90 „	23,4 „
100 „	21,5 „	100 „	25,0 „

$$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{56,77}{107,5} = 52,8 \text{ Proz.} \qquad \frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{89,54}{125} = 71,6 \text{ Proz.}$$

III. Dehnungsversuch nach größerer Koffeingabe.

Normalbeobachtung		2 Std. nach 0,004 Koffein	
10 g	11,0 mm	10 g	9,0 mm
20 „	14,0 „	20 „	12,0 „
30 „	16,0 „	30 „	14,0 „
40 „	17,2 „	40 „	15,7 „
50 „	18,2 „	50 „	17,0 „
60 „	19,2 „	60 „	17,7 „
70 „	20,1 „	70 „	18,5 „
80 „	21,0 „	80 „	19,3 „
90 „	21,8 „	90 „	20,0 „
100 „	22,6 „	100 „	20,4 „

$$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{54,74}{113} = 48,4 \text{ Proz.} \qquad \frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{49,4}{102} = 48,4 \text{ Proz.}$$

Aus den Tabellen ergibt sich, daß kleine Gaben Koffein die Dehnbarkeit des Muskels erhöhen, größere dieselbe vermindern. Durch kleine Gaben bekommt die Dehnungskurve einen getreckteren Verlauf als im Normalzustande; durch größere wird sie kaum geändert.

Arbeitsleistung des tetanisch kontrahierten Muskels.

I.

Normalbeobachtung			2 Std. nach Injektion von 0,0007 Koffein		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	32,4	3240	100 g	36	3600
200 „	28,2	5640	200 „	29,4	5880
300 „	23,0	6900	300 „	27,0	8100
400 „	18,0	**7200**	400 „	24,6	**9840**
500 „	10,5	5250	500 „	19,3	9650
600 „	2,1	1260	600 „	12,0	7200
			700 „	3,0	2100

II.

Normalbeobachtung			Koffein 0,0008		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	26,4	2640	100 g	30,7	3070
200 „	21,7	4340	200 „	25,4	5080
300 „	16,0	**4800**	300 „	22,5	6750
400 „	10,6	4240	400 „	20,0	8000
500 „	2,0	1000	500 „	16,2	**8100**
			600 „	12,2	7320
			700 „	9,0	6300
			800 „	3,0	2400
			850 „	0,5	425

III.

Normalbeobachtung			Koffein 0,002		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	26	2600	100 g	33,3	3330
200 „	21	4200	200 „	28,2	5640
300 „	16	**4800**	300 „	25,5	7650
400 „	12	4800	400 „	22,0	**8800**
500 „	6,6	3360	500 „	17,3	8650
600 „	2,0	1200	600 „	13,2	7920
			700 „	9,3	6510
			800 „	4,6	3680
			850 „	0,3	255

IV.

Normalbeobachtung			Koffein 0,004		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	31	3100	100 g	35	3500
200 „	25,6	5120	200 „	26	5200
300 „	21,0	6300	300 „	20,2	**6060**
400 „	16,0	**6400**	400 „	13,3	5320
500 „	9,3	4650	500 „	3,0	1500
550 „	0	0			

Aus den Tabellen ergibt sich folgendes: Kleine Gaben Koffein haben einen entschieden vorteilhaften Einfluß auf die Arbeitsleistung des Muskels; das „Arbeitsmaximum“ wird ganz beträchtlich erhöht. Dabei werden nicht nur die Hubhöhen, sondern auch die „absolute Muskelkraft“ erhöht. — Bei größeren Dosen Koffein (> 2 mg) war die Hubhöhe bei kleineren Gewichten (z. B. bei der „optimalen“ Belastung = 100 g) zwar deutlich erhöht, aber die absolute Kraft vermindert; das Arbeitsmaximum fiel etwas — wenn auch nicht beträchtlich — geringer aus als im Normalzustande.

Theobrominnatriumsalizylat.

(Rana temporaria).

I. Normalbeobachtung			Theobromin 0,002		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	24,0	2400	100 g	28	2800
200 „	20,5	4100	200 „	23,7	4700
300 „	17,4	5120	300 „	20,3	6090
400 „	14,0	**5600**	400 „	17,7	7050
500 „	10,2	5100	500 „	14,0	7000
600 „	6,0	3600	600 „	12,0	**7200**
700 „	2,2	1540	700 „	9,0	6300
750 „	0	0	800 „	5,7	4560
			900 „	3,0	2700
			950 „	0	0

II. Normalbeobachtung			Theobromin 0,002		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	26,3	2630	100 g	28,1	2810
200 „	22,0	4400	200 „	22,6	4520
300 „	17,8	5340	300 „	20,5	6150
400 „	14,0	**5600**	400 „	18,0	7200
500 „	8,3	4150	500 „	16,0	**8000**
600 „	3,2	1920	600 „	12,2	7320
700 „	1,7	1170	700 „	9,5	6650
			800 „	5,0	4000
			900 „	1,1	990

Das Theobromin erhöht die Arbeitsfähigkeit des Muskels in ganz ähnlicher Weise wie das Koffein.

Veratrin.

Veratrin gehört zu den Giften, die den Muskel zu größerer Arbeitsleistung befähigen. Nach FICK und BÖHM ist die bei der Veratrinzuckung entwickelte Wärmemenge größer als die bei der normalen Muskelzuckung entwickelte.

Dehnungskurve des ruhenden Muskels.

I.

Normal		Veratrin 0,3 mg	
10 g	8,0 mm	10 g	9,2 mm
20 „	11,0 „	20 „	12,9 „
30 „	13,0 „	30 „	15,2 „
40 „	14,8 „	40 „	17,0 „
50 „	16,5 „	50 „	18,9 „
60 „	17,7 „	60 „	20,0 „
70 „	18,7 „	70 „	21,1 „
80 „	19,5 „	80 „	22,1 „
90 „	20,2 „	90 „	23,0 „
100 „	20,9 „	100 „	23,9 „

$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{58,17}{104,5} = 55,6$ Proz. $\quad \frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{66,5}{119,5} = 55,6$ Proz.

II.

Normal		Veratrin 0,1 mg	
10 g	11,1 mm	10 g	12,2 mm
20 „	14,5 „	20 „	17,7 „
30 „	17,7 „	30 „	21,8 „
40 „	20,0 „	40 „	25,0 „
50 „	21,6 „	50 „	27,5 „
60 „	23,4 „	60 „	29,4 „
70 „	24,6 „	70 „	31,3 „
80 „	25,7 „	80 „	32,7 „
90 „	27,0 „	90 „	34,0 „
100 „	28,0 „	100 „	35,3 „

$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{79}{140} = 56,4$ Proz. $\quad \frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{102,3}{176,5} = 57,9$ Proz.

Hieraus ergibt sich: Unter dem Einfluß des Veratrins nimmt die Dehnbarkeit des Muskels zu, während die Krümmung der Muskelkurve keine wesentliche Veränderung zeigt.

Um die vermehrte Arbeitsleistung des Muskels bei Veratrinvergiftung nachzuweisen, empfiehlt es sich, nicht mehr als $^1/_{20}$ mg Veratrin zu injizieren und die Tiere schon nach 20 Min. zu untersuchen, weil bei längerer Zwischenfrist die Leistungfähigkeit der Muskeln wieder abnimmt.

I. Normalbeobachtung			Veratrin $^1/_{20}$ mg		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	26,0	2600	100 g	30,0	3000
200 „	21,8	4360	200 „	25,7	5140
300 „	15,7	**4720**	300 „	21,7	6510
400 „	11,8	3750	400 „	19,0	7600
500 „	7,5	1350	500 „	15,8	**7900**
600 „	2,3	455	600 „	12,6	7560
650 „	0,7		700 „	6,0	4200
			800 „	2,4	1920
			850 „	0,4	340

II. Normalbeobachtung			Veratrin $^{1}/_{20}$ mg		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	26,6	2660	100 g	30,5	3050
200 „	23,0	4600	200 „	24,0	4800
300 „	19,0	5700	300 „	21,5	6450
400 „	14 7	**5880**	400 „	18,8	7520
500 „	9,0	4500	500 „	16,6	**8300**
600 „	3,4	2040	600 „	12,5	7560
650 „	1,2	780	700 „	7,0	4900
			800 „	2,2	1760
			850 „	0	0

III. Normalbeobachtung			Veratrin $^{1}/_{20}$ mg		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	23.6	2360	100 g	26,2	2620
200 „	19,6	3920	200 „	22.2	4440
300 „	15.7	**4710**	300 „	17.5	5250
400 „	11,2	4480	400 „	14,7	**5880**
500 „	6,7	3350	500 „	9.3	4650
600 „	2,8	1680	600 „	4,0	2400
650 „	0	0	700 „	1.8	1260

Das Veratrin bewirkt also wie das Koffein und Theobromin eine meist recht ansehnliche Steigerung der Arbeitsfähigkeit des Muskels.

Kreatin.

Dehnungskurve des ruhenden Muskels.

Normal		Kreatin 0,008	
10 g	11,8 mm	10 g	9,3 mm
20 „	15,6 „	20 „	13,0 „
30 „	18,7 „	30 „	15.5 „
40 „	20.5 „	40 „	17,6 „
50 „	22,1 „	50 „	19,6 „
60 „	23.4 „	60 „	21,4 „
70 „	24.7 „	70 „	22,8 „
80 „	25,7 „	80 „	24,0 „
90 „	26,6 „	90 „	25.1 „
100 „	27,3 „	100 „	26,1 „

$$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{68{,}57}{136.5} = 50{,}2 \text{ Proz.} \qquad \frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{78{,}57}{130{,}5} = 60{,}2 \text{ Proz.}$$

Danach vermindert Kreatin die Dehnbarkeit des Muskels: die durch die gleichen Gewichte bewirkten Verlängerungen des Kreatinmuskels sind geringer als die des normalen Muskels. Dabei verläuft aber die Kreatinkurve weit mehr gestreckt als die normale: daher ist die bei der Dehnung des Muskels latent gewordene Arbeit größer als normal.

Arbeitsleistung des tetanisch kontrahierten Muskels.

I. Normalbeobachtung			Kreatin 8 mg, 3 Std. post injectionem		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	30,8	3080	100 g	32,1	3 210
200 „	27,4	5480	200 „	28,1	5 620
300 „	23,6	6080	300 „	25,4	7 620
400 „	22,3	**8920**	400 „	23,4	9 360
500 „	17,0	8500	500 „	20.6	10 300
600 „	14,2	8520	600 „	17.6	**10 560**
700 „	9,7	6790	700 „	14,0	9 800
800 „	2,2	1760	800 „	8,5	6 800
850 „	0	0	900 „	3,6	3 240
			1000 „	0,7	700

II.	Normalbeobachtung		Kreatin 5 mg; 3 Std. post injectionem		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	24,7	2470	100 g	29,4	2940
200 „	22,5	4500	200 „	24,2	4840
300 „	17,4	**5220**	300 „	20,0	6000
400 „	13,0	5200	400 „	15,2	**6080**
500 „	9,0	4500	500 „	10,0	5000
600 „	5,5	3300	600 „	5,0	3000
650 „	1,0	650	650 „	0	0

III.	Normalbeobachtung		Kreatin 6 mg; 3 Std. post injectionem		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	26,3	2630	100 g	30,5	3050
200 „	21,6	4320	200 „	24,7	4940
300 „	16,8	**5040**	300 „	21,5	6450
400 „	11,0	4400	400 „	17,2	**6880**
500 „	3,5	1750	500 „	13,2	6600
550 „	0	0	600 „	6,0	3600
			650 „	0	0

Das Kreatin erhöht also das Arbeitsmaximum des Muskels.

Alkohol (in kleinen Dosen).

I.	Normalbeobachtung		1 Std. nach Injektion von 0,6 ccm 30 % Alkohollösung		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	30,0	3000	100 g	30,3	3030
200 „	27,0	5400	200 „	26,2	5240
300 „	22,5	6750	300 „	21,8	6540
400 „	17,0	**6800**	400 „	16,4	**6560**
500 „	11,0	5500	500 „	11,2	5600
600 „	4,0	2400	600 „	5,2	3120
650 „	0	0	650 „	0	0

II.	Normalbeobachtung		Injektion von 0,6 ccm 30 % Alkohollösung		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	27,2	2720	100 g	28,4	2840
200 „	24,0	4800	200 „	25,5	5100
300 „	20,5	6150	300 „	21,3	6390
400 „	17,3	**6920**	400 „	18,1	7240
500 „	13,6	6800	500 „	16,0	**8000**
600 „	11,0	6600	600 „	9,0	5400
700 „	7,0	4900	700 „	3,3	2310
800 „	2,5	2000			

Die hier beobachteten Veränderungen der Hubhöhe bezw. des Arbeitsmaximums betrachtet Dreser als noch normal, wie sie auch an nicht vergifteten Fröschen vorkommen. Zum Vergleich gibt er die Zahlen für einen rechten und linken Gastrocnemius, von denen der eine bald nach der Operation, der andere wenige Stunden später untersucht wurde.

Rechter Gastrocnemius			Linker Gastrocnemius		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	28,3	2830	100 g	29,1	2910
200 „	24,6	4920	200 „	25,6	5120
300 „	21,0	6300	300 „	22,0	6600
400 „	18,0	7200	400 „	19,1	7640
500 „	16,2	**8100**	500 „	17,3	**8650**
600 „	13,4	8040	600 „	12,9	7740
700 „	9,6	6720	700 „	8,7	6090
800 „	4,5	3600	800 „	4,5	3600
900 „	1,3	1170	900 „	1,0	900

Über die Wirkung der Salze der Alkalien und alkalischen Erden sowie eine Anzahl anderer chemischer Stoffe hat GRÜTZNER seinen Schüler BLUMENTHAL[55]) Untersuchungen anstellen lassen. Soweit dieselben für die Beziehungen zwischen physikalisch-chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung in Betracht kommen, sind sie in Kap. I, S. 99 f. wiedergegeben worden. BLUMENTHAL benutzte das im „Methodologischen Teil" geschilderte GRÜTZNERsche Myographion, und zwar in folgender Modifikation: Auf dem Myographiontisch befinden sich zwei Messingsäulchen m und m_1, welche die beiden kleinen Glasgefäße G und G_1 in messingenen Ringen tragen. Über den Glasgefäßen hängen verschiebbare Klammern, an welche das Femurende, an dem der Musculus gastrocnemius inseriert, befestigt ist. Der Muskel ist so sehr schnell in die Flüssigkeit zu versenken und aus ihr herauszuheben. Das untere Ende des Muskels ist mit einem dünnen Faden zusammengeschnürt und mit den Fadenenden eine Öse geknotet, in die man mit Leichtigkeit den Haken h, der mit seiner Schnur über die Rolle r nach dem Zeichenhebel des Myographions führt, einhängen und aus ihr herausheben kann. Für gewöhnlich wurden die Muskeln dauernd in der Flüssigkeit belassen und nur behufs Reizung etwa $^1/_2$ Min. aus der Lösung genommen und

a

Fig. 69. Modifikation des GRÜTZNERschen Myographions.

5—8 mal hintereinander in gleichen Abständen von 2—3 Sek. durch Öffnungsinduktionsströme gereizt. Die Zu- und Ableitung des Stromes erfolgte durch die messingenen Säulen und den in der Fadenschlinge steckenden Metallhaken h. Belastet wurden die Muskeln mit einem passenden Gewicht g, das — verschiebbar — an dem kurzen Hebelarm hing, während der Muskel weiter entfernt vom Drehpunkt des Hebels angriff. Für Sartorien wurde je nach der Größe $2^1/_2$—5 g, für Gastroknemien 5—10 g Belastung benutzt. Die Frösche waren stark kuraresiert, um jede Nervenwirkung auszuschließen. Temporarien eignen sich für die Versuche besser als Eskulenten. Die Weibchen hatten meist erregbarere Muskeln als die Männchen. — BLUMENTHAL gibt die Resultate seiner Untersuchungen in Kurven wieder, in denen die Zeiten der

Einwirkung als Abszissen verzeichnet sind, während die Ordinaten die Zuckungshöhe des Muskels zu den betreffenden Zeiten angeben.

Die Salze der Alkalien steigern vorübergehend die Muskelerregbarkeit. Dabei werden häufig tonische Kontraktionen beobachtet, die sich unmittelbar an die Öffnungsinduktionszuckungen anschließen, dieselben sogar noch erhöhen können oder wenigstens das Absinken des Hebels beträchtlich verzögern. Diese „Nasen" beobachtete BLUMENTHAL bei den verschiedensten die Erregbarkeit steigernden Substanzen. — Zuweilen treten auch spontane Muskelzuckungen auf. Solche stellen sich bei Einlegen in $^1/_{10}$ n NaFl-Lösung nach 10 Min. ein und dauern 20 Min. an. Die $^1/_{10}$ n NaCl-Lösung (= 0,585 %) ist für den Muskel durchaus nicht völlig indifferent; sie erhöht vielmehr die Erregbarkeit des Muskels ganz beträchtlich. Die Zuckungskurven sind außerordentlich hoch. Nicht selten verharren die Kurven längere Zeit, oft mehrere Sekunden, auf ihrer bedeutenden Höhe. Solche gewaltige, tetaniforme Zuckungen waren nur bei gut erregbaren Fröschen zu sehen. Bei den gewöhnlichen Winterfröschen zeigten sie sich nur in geringem Maße. Sie verschwinden (was RINGER[56]) fand und LOCKE[57]) bestätigte) auf einen ganz geringen Zusatz eines löslichen Kalksalzes zu der physiologischen Kochsalzlösung, (1 Teil $CaCl_2$: 5000 physiol. NaCl-Lösung). — CARLSLAW[58]) hat die Wirkungen verschieden starker Chlornatriumlösungen (0,1—2,0 %) auf die von ihnen durchströmten Muskeln studiert. Er fand, daß 0,5 % NaCl-Lösung den Muskel zu Zuckungen anregt, ferner daß die Muskeln auf elektrische Reizung häufig an ihren Kurven „Nasen" zeigen, die sich zum Teil sogar über die anfängliche Zuckung erheben, oder, wenn geringer entwickelt, eine kleine sekundäre Erhebung auf dem absteigenden Kurvenschenkel erzeugen, oder schließlich, im geringsten Grade der Ausbildung, das Absinken des Schreibhebels stark verlangsamen und dann die sogenannte Kontraktur zur Folge haben. Stärkere NaCl-Lösungen bewirken ziemlich rasch einen starken Tetanus.

Bromnatrium, mit Chlornatrium in $^1/_{10}$ Normallösungen verglichen (NaBr 1,03 %, NaCl 0,58 %), bewirkt, wie das Chlornatrium, an die elektrischen Reizungen sich anschließende spontane Zuckungen. Der NaBr-Muskel beginnt früher und häufiger zu zucken als der NaCl-Muskel. Dafür sind bei dem NaBr-Muskel (Sartorius) die Zuckungen nach einer Viertelstunde vorüber, während sie bei dem NaCl-Muskel sich noch weiter entwickeln und länger anhalten. Die Erregbarkeit wird durch das NaBr annähernd gleich stark wie durch das Chlornatrium gesteigert; die Zuckungen nehmen außerordentlich an Höhe zu. Das NaBr schädigt aber viel rascher als das NaCl: das erstere tötet den Muskel in ca. 4, das letztere in ca. 6 St.

Jodnatrium ($^1/_{10}$ normal = 1,49 %) erhöht die Erregbarkeit des Muskels sehr stark, stärker und rascher als das Bromnatrium und Chlornatrium. Es setzt anderseits die Erregbarkeit früh und stark wieder herab und tötet den Muskel in ca. $2^1/_2$ Stunden.

Durch Fluornatrium ($^1/_{10}$ normal = 0,42 %) wird die Erregbarkeit vorübergehend ebenfalls gesteigert, allerdings weniger als durch Jodnatrium, immerhin aber stärker als durch Bromnatrium und Chlornatrium. Das Fluornatrium bewirkt außerdem, wie oben bemerkt, spontane Zuckungen. Die Erregbarkeit wird sehr bald geschwächt; schon nach 20 Min. zeigt der Muskel deutliche Zeichen der Ermüdung, indem die Verlängerung des Muskels sehr lange Zeit in Anspruch nimmt. Nach einer Stunde ist der Muskel abgestorben. Wenn man stärkere Lösungen anwendet, so läuft alles in viel kürzerer Zeit ab. Eine stärkere NaFl-

Lösung bewirkt gar keine Steigerung der Erregbarkeit, sondern schon nach wenigen Minuten ein jähes Absinken derselben:

Von den Salzen der Alkalimetalle

KCl	Molgew.	74,4	LiCl	Molgew.	42,3
RbCl	„	120,3	NH_4Cl	„	53,2
CsCl	„	168,3	NaCl	„	58,5

ist das Chlorkalium für den Muskel das schädlichste. Obwohl der Muskel zu den kalireichsten Teilen des Körpers gehört (die Asche der aus Muskelfleisch bereiteten Fleischbrühe enthält 86 Proz. Kalisalze) und mangelhafte Zufuhr von Kalisalzen die Muskelbildung schädigt, so sind merkwürdigerweise doch die frei auf den Muskel wirkenden Kalisalze intensive Gifte, welche nach kurzer Zeit die Tätigkeit des Muskels bedeutend herabsetzen und ihn bald zum Absterben bringen. Stärkere Kalisalzlösungen töten einen dünnen Muskel (Sartorius) binnen wenigen Minuten bezw. Sekunden. Noch eine $^1/_{50}$ normale KCl-Lösung (= 0,14 %) (in physiologischer Kochsalzlösung) bewirkt — nach einer anfänglichen geringen Steigerung — rasches Sinken der Erregbarkeit, die in 10 Min. völlig erloschen ist.

Chlorrubidium, $^1/_{50}$ normal, wirkt zunächst stark Erregbarkeitsteigernd. Es erzeugt tetanische bezw. tonische Zusammenziehungen („Nasen") im Anschluß an die elektrische Reizung des Muskels. Später wird die Erregbarkeit herabgesetzt, aber viel später als bei Chlorkalium.

Chlorcäsium, $^1/_{50}$ normal, steigert die Erregbarkeit noch bedeutend stärker als das Chlorrubidium; die Zuckungshöhen sind viel beträchtlicher als bei diesem, zuweilen von ganz gewaltiger Höhe. Der CsCl-Muskel zeigt ferner tetanische Zusammenziehungen und Nasen. Schließlich nimmt die Erregbarkeit ab und erlischt, aber weitaus später als bei dem Chlorrubidium.

Chlorammonium, in $^1/_{10}$ Normallösung mit KCl, NaI, NaCl, LiCl verglichen, tötet Sartorien nach kurzdauernder Erregung innerhalb 20—25 Min. Es ist viel weniger schädlich als das Chlorkalium, aber viel schädlicher als das Jodnatrium. Noch weniger schädlich als das Chlornatrium wurde das Chlorlithium befunden.

Salze der Erdalkalien. Chlorcalcium, Chlorstrontium und Chlorbaryum wirken in $^1/_{10}$ Normallösungen stark giftig auf die Muskelsubstanz. In $^1/_{10}$ Normallösung bewirkt das Strontium- wie das Baryumsalz im Anfange seiner Einwirkung, als Folge momentaner elektrischer Reizung, tetaniforme und tonische Kontraktionen. Bei dem Chlorstrontium und Chlorbaryum dauert es oft mehrere Sekunden, bis der Muskelhebel zu seinem tiefsten Punkte herabgegangen ist, während er infolge des Calciumsalzes meist blitzschnell in seine Ruhelage zurückkehrt. Chlorcalcium setzt die Erregbarkeit am schnellsten herab, langsamer das Chlorstrontium und Chlorbaryum. Eine vorübergehende Steigerung der Erregbarkeit findet nur durch das Chlorbaryum statt.

Laugen töten noch in Verdünnungen von $^1/_{100}$—$^1/_{200}$ normal Sartorien in ca. $^1/_2$, Gastroknemien in ca. 1 $^1/_2$ Stunden. Ammoniak schädigt — nach kurzer geringer Steigerung der Erregbarkeit — am schnellsten; ihm folgt in geringem Abstande die Kalilauge; weit weniger giftig ist die Natronlauge. Alle Laugen verkürzen den Muskel in bedeutendem Maße und führen ausgesprochene chemische Starre herbei. Ammoniakdämpfe erregen anfänglich den Muskel stark und bringen ihn zum Zucken; dies tritt aber nach Grützner nur an nervenhaltigen, nicht an kuraresierten Muskeln ein.

Anorganische Säuren ($^1/_{200}$ äquivalent in 0,6% NaCl-Lösung) töten den Muskel nach kurzer Zeit. Die Muskeln werden stark verkürzt, ihre Oberfläche rauh und krümelig; um den oberen, dem Kniegelenk nahen Teil des Wadenmuskels bildet sich eine breite ringförmige Verdickung (die in ähnlicher Weise auch bei der Einwirkung von Laugen beobachtet wird). Salzsäure ($^1/_{200}$ n), Salpetersäure ($^1/_{200}$ n) und Schwefelsäure ($^1/_{200}$ äq = $^1/_{200} \cdot {}^1/_2$ n) wirken ungefähr gleich stark (der Gastrocnemius ist in 15—25 Minuten tot). Weit schwächer wirkt die Phosphorsäure ($^1/_{200}$ äq = $^1/_{200} \cdot {}^1/_3$ n): hier zeigen sich selbst nach 80 Min. noch geringe Zuckungen.

Organische Säuren. Am giftigsten unter den niederen Fettsäuren ($^1/_{200}$ normal in 0,6% NaCl-Lösung) ist die Ameisensäure. Sie steigert die Erregbarkeit der Muskeln nicht oder nur ganz unerheblich und vorübergehend, setzt sie vielmehr sehr bald herab; nach ca. $^1/_2$ Stunde ist dieselbe erloschen. Essigsäure steigert die Erregbarkeit verhältnismäßig am stärksten: die Zuckungshöhen nehmen zu, und es treten auch selbständige Zuckungen in den Muskeln ein. Propionsäure tötet nach kurzer anfänglicher Steigerung der Erregbarkeit den Muskel in ca. 1 Stunde (langsamer als die Ameisensäure, aber bedeutend rascher als Essigsäure). Sie bewirkt auch das Auftreten von spontanen Zuckungen. Nach elektrischer Reizung treten tetaniforme Kontraktionen auf. — Die Buttersäure steigert die Erregbarkeit noch vorübergehender als die Propionsäure und macht sie noch rascher erlöschen. Kapronsäure wirkt, ohne die Erregbarkeit zu erhöhen, sofort schädigend ein und tötet den Muskel schon nach etwa $^1/_2$ Stunde. — Hiernach wirken die Säuren um so schädlicher, je höher sie in der Reihe stehen; eine Ausnahme macht die Ameisensäure, die bedeutend schädlicher ist als die Essigsäure. — Von den chlorsubstituierten Essigsäuren ($^1/_{200}$ normal) wirkt die Trichloressigsäure am raschesten schädigend, ihr folgt die Dichloressigsäure, dieser die Monochloressigsäure.

Alkohole der Fettreihe. Methylalkohol in Normallösung (= 3,19% in 0,6% NaCl-Lösung) wirkt rascher schädigend als Äthylalkohol (= 4,59%). In Methylalkohol hat der Muskel in 85 Min. seine Erregbarkeit verloren; in Äthylalkohol ist er nach 160 Min. immer noch ziemlich gut erregbar. Weitaus schädlicher wirkt Propylalkohol. In Normallösung (5,99%) macht er Muskeln in wenigen Minuten unerregbar, in $^1/_2$ Normallösung in etwa einer Viertelstunde. In $^1/_{14}$ Normallösung wird die Erregbarkeit vorübergehend gesteigert. Ferner beobachtet man, daß hintereinander folgende, gleich starke Reizungen des Muskels immer stärkere Kontraktionen auslösen. Butylalkohol $^1/_{14}$ normal (normal = 7,38%) steigert die Erregbarkeit anfangs nur ganz geringfügig, dann tritt rasches Sinken ein; nach 40 Min. (rascher als durch $^1/_{14}$ normal Propylalkohol) ist die Erregbarkeit vernichtet. Amylalkohol $^1/_{14}$ normal (normal = 8,78%) setzt die Erregbarkeit sofort schnell herab und tötet den Muskel in 15 Minuten. Die Alkohole schädigen also den Muskel um so mehr, je höher sie in der Reihe stehen. Aus der Reihe heraus tritt der niedrigste, der Methylalkohol, welcher stärker schädigt, als der unschädlichste aller Alkohole, der Äthylalkohol. — Die schädigende Wirkung der höheren Alkohole kann man beseitigen, wenn man die Muskeln mit physiologischer Kochsalzlösung auswäscht.

In einer größeren Untersuchungsreihe „Contributions to our knowledge of the connexion between chemical constitution, physiological action

and antagonism"*) studierten BRUNTON und CASH unter anderem auch die Einwirkung der Salze der Alkalien und alkalischen Erden auf den Froschmuskel. BRUNTON und CASH geben eine große Anzahl Kurven sowie eine ausführliche Tabelle über die Wirkung der einzelnen Körper auf Tiere und Muskeln. Die Resultate, soweit sie den Muskel betreffen, sind folgende:

Die Kontraktionskraft des Muskels, wie sie durch die Höhe der Kurve zum Ausdruck kommt, wird vermehrt durch Rubidium, Ammonium, Kalium(?) und Cäsium. Eine geringe oder überhaupt keine Zunahme erleidet sie durch Natrium, ausgenommen durch große Dosen; eine regelmäßige Abnahme tritt auf Lithium (?) ein.

Die Dauer der Kontraktion nimmt, wie die Länge der Kurve zeigt, zu durch große Dosen Rubidium, Ammonium, Natrium und Cäsium; durch kleine Dosen Ammonium, Lithium, Rubidium und Kalium wird sie verkürzt.

Die zurückbleibende Verkürzung, „Kontraktur", erfährt eine Zunahme durch große Dosen Rubidium, Ammonium, Lithium und Natrium; eine Abnahme durch kleine Dosen Rubidium, Ammonium, Cäsium und Kalium.

Ammonium wie Rubidium können also auf den Muskel in entgegengesetzter Weise einwirken je nach der Dosis; in kleinen Dosen verkürzen sie, in großen Dosen verlängern sie den kontraktilen Prozeß.

In Bezug auf die Einwirkung der alkalischen Erden ergab sich, daß die kontraktile Kraft des Muskels, i. e. die Höhe der Kurve, durch Baryum stark vermehrt wird; in geringerem Grade durch Erbium und Lanthanium. Auf Yttrium und Calcium folgt manchmal Zunahme, manchmal Abnahme; eine entschiedene Schwächung tritt durch Didymium, Strontium und Beryllium ein.

Die Dauer der Kontraktion, i. e. die Länge der Kurve, wird durch Calcium, Baryum, Strontium, Yttrium und Erbium verlängert. Eine unbedeutende Minderung tritt durch Beryllium, Didymium und Lanthanium ein, welche aber auch wirkungslos sein können.

Die Kontraktur wird gefördert durch Baryum, Calcium, Strontium, Yttrium und Beryllium. Die Wirkung der seltenen Metalle Beryllium, Erbium, Didymium, Lanthanium und Yttrium ist deutlich schwächer als die von Calcium und Baryum.

Baryum erzeugt eine außerordentlich starke Kontraktur, ähnlich dem Veratrin. Wie bei letzterem wird die Kontraktur durch Kälte, Wärme und durch kohlensaures Kalium geschwächt und kann sogar vollständig aufgehoben werden. Die Wirkung der aufgeführten Substanzen ist eklatant nur dann, wenn die Substanz unmittelbar auf den Muskel angewendet wird, weniger deutlich, wenn sie subkutan injiziert wird.

Die Wirkung der untersuchten Substanzen kann graphisch durch eine Schraube mit den Endgliedern Kalium und Baryum dargestellt werden (s. Figur 70); diese sind bis zu einem bestimmten Grad durch Ammonium als Zwischenglied verbunden.

Die Wirkung eines Gliedes einer dieser Gruppen kann durch die darauffolgende Anwendung eines anderen verstärkt oder vermindert werden.

Calcium in verdünnter Lösung verlängert die Kontraktion des Froschgastrocnemius; Kalium verkürzt sie wiederum. Baryum erzeugt eine Veratrin-ähnliche Kurve; nachträgliche Kaliumapplikation macht die Kurve

*) Philos. Transactions of the royal society of London, Vol. CLXXV, p. 197.

wieder normal. Ebenso wird auch die Veratrinkurve selbst durch ein Kaliumsalz wieder aufgehoben.

Kalium verkürzt die Verlängerung der Muskelkurve, die durch Baryum, Calcium, Strontium, Natrium in großen Dosen und Lithium hervorgebracht wird, und vermindert die Kontraktur, die diese Substanzen zur Folge haben. Natrium in großer Dose verlängert die Kurve und vermehrt die Kontraktur am normalen Muskel und es vermehrt noch die Länge der durch Calcium und Strontium verlängerten Muskelkurve. Die veratrinähnliche Muskelkurve des Baryum wird fast durch alle Substanzen abgekürzt, die eine kürzere Kontraktion verursachen als das

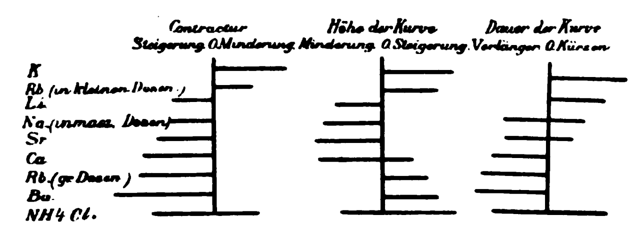


Fig. 70. Zu den Untersuchungen von BRUNTON und CASH.

Baryum selbst. Ein bemerkenswerter Antagonismus besteht zwischen Baryum und Rubidium. Rubidium in großen Dosen verursacht eine verlängerte Kontraktion mit enormer Kontraktur fast wie nach Baryum. Diese abnorme Kurve wird zur normalen zurückgeführt durch Baryum; wenn aber Baryum in größerer Dose angewandt wird, so verursacht es wiederum die für das Baryum selbst charakteristische verlängerte Kurve. Zwischen Baryum und Strontium, die beide die Kurve verlängern, besteht kein Antagonismus; das eine vermehrt vielmehr noch den Effekt des anderen.

Über die Wirkungen des Rubidium- und Cäsiumchlorids auf den quergestreiften Muskel des Frosches haben HARNACK und DIETRICH[74]) Untersuchungen angestellt. Sie prüften einmal die direkte Einwirkung der (ganz schwach alkalisch gemachten) Salzlösungen auf den isolierten Gastrocnemius von Temporarien, zweitens die Wirkungen subkutaner Injektionen auf die Muskulatur des Frosches. In beiden Fällen wurde hauptsächlich die Gesamtarbeitsleistung des Muskels untersucht. Der isolierte Gastrocnemius wurde eine bestimmte Zeit in der zu untersuchenden Salzlösung gelassen (der Parallelmuskel kam auf gleich lange Zeit in 0,6 % Kochsalzlösung), sodann, mit einem bestimmten Gewicht belastet bezw. überlastet (5 + 5 g), alle 2 Sek. gereizt, und die Zuckungen fortlaufend aufgeschrieben. Man erhält so die Ermüdungsreihe des untersuchten Muskels. Figur 71 a gibt die Ermüdungsreihe eines normalen Muskels wieder, Figur 71 b die Ermüdungsreihe eines Muskels, der in Chlorkaliumlösung gelegen hatte, Figur 71 c die Ermüdungreihe des Gastrocnemius eines Frosches, der durch subkutane Injektion von 0,1 g Chlorkalium vergiftet worden war.

Chlorrubidium. Ein Gastrocnemius, der 78 Min. in 0,6 % RbCl-Lösung gelegen hatte, zeigte auf Reize zwar noch leichte Zuckungen, hob jedoch nichts mehr. Die Leistungsfähigkeit des Muskels war also durch die langdauernde Einwirkung des Rubidiumsalzes sehr erheblich reduziert werden. Figur 72 zeigt die Ermüdungsreihen von zwei entsprechenden Gastroknemien, von denen der eine 40 Min. in 1,2 % NaCl-, der

andere in 1,2 % RbCl-Lösung verweilt hatte. — Ein Vergleich mit Chlorkalium zeigt, daß der Muskel nach nur 10 Min. langem Verweilen in 1 % RbCl-Lösung noch sehr erhebliche Arbeit zu leisten vermag, während der Chlorkaliummuskel (nach 10 Min. langem Verweilen in 1 % Lösung) von Anfang an kein Gewicht mehr heben kann. Die muskellähmende Wirkung des Chlorkaliums übertrifft also die des Chlorrubidiums noch bedeutend.

Na Cl

a

K Cl

mm

K Cl

b

c

Fig. 71. Ermüdungskurven.

Chlorcäsium. 1. Versuch. In die Gefäße der einen Extremität eines Frosches wird 1,2 % Chlornatriumlösung, in die der anderen Extremität 1,2 % Chlorcäsiumlösung injiziert und dann die Leistungsfähigkeit beider Gastroknemien geprüft. Ein Unterschied in dem Verhalten beider Muskeln zeigt sich nur darin, daß die Kurve des mit CsCl behandelten Muskels eine stärkere Konvexität nach unten aufweist, also die Leistung im Beginn relativ rascher abfällt.

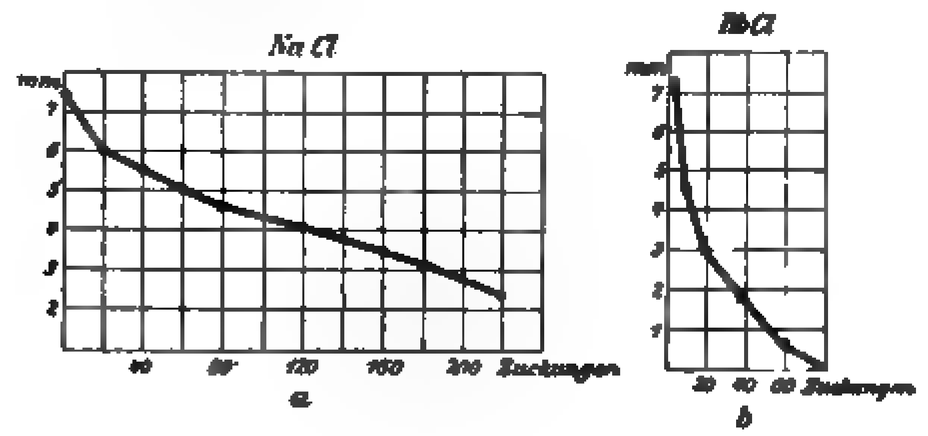


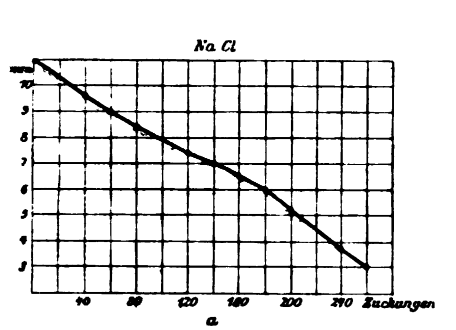
Fig. 72. Ermüdungskurven.

2. Versuch. Zwei Gastroknemien bleiben 71 Min. in 1,2 % NaCl-Lösung bezw. 1,2 % CsCl-Lösung. Auch hier zeigt der CsCl-Muskel einen rascheren Abfall der Leistung, namentlich im Beginn, so daß die Leistung bei der 180. Zuckung nur $^{2}/_{3}$ der normalen beträgt.

3. Versuch. Um das (nach Harnacks Versuchen langsam diffundierende) Chlorcäsium rascher zur Einwirkung zu bringen, wurden beide Vergleichsmuskeln mit je 2 feinen Längseinschnitten in die fibröse Scheide

versehen und dann je 20 Min. in 1,2 % NaCl-Lösung bezw. 1,2 % CsCl-Lösung belassen. Figur 73 a und b zeigt die Ermüdungsreihen der beiden Muskeln. Bei etwa gleicher Anfangsleistung zeigt sich ein bedeutend schnellerer Abfall der Leistungen des mit CsCl-Lösung behandelten Muskels, namentlich während der ersten 100 Zuckungen.

Es ergibt sich also, daß der Muskel durch Chlorcäsium dem Rubidiumchlorid gegenüber nur schwach affiziert wird. Stärkere Chlor-



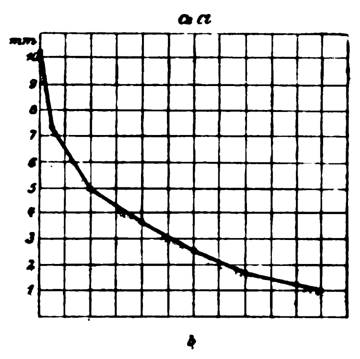


Fig. 73. Ermüdungskurven.

cäsiumlösungen führen aber, namentlich wenn das Eindringen (durch Einschnitte in die Muskulatur) künstlich begünstigt ist, ebenfalls beträchtliche Schädigung des Muskels herbei: so zeigte sich, daß nach 18 Min. langem Liegen in 2 % Lösungen von RbCl und von CsCl sowohl der Rb- wie der Cs-Muskel so gut wie gar nichts mehr leisteten.

Einige gleichartige Versuche, die mit Chlorlithium und Chlorammonium angestellt wurden, ließen von dem Chlorlithium gar keine muskellähmende Wirkung erkennen; im Gegenteil wurde eine nicht unbeträchtliche Erhöhung der Leistungen des mit Chlorlithium behandelten Muskels beobachtet (wie sie übrigens gelegentlich auch durch andere Salze hervorgebracht wird). Bei den Versuchen mit Chlorammonium ließ sich eine, wenn auch schwache, muskellähmende Wirkung erkennen.

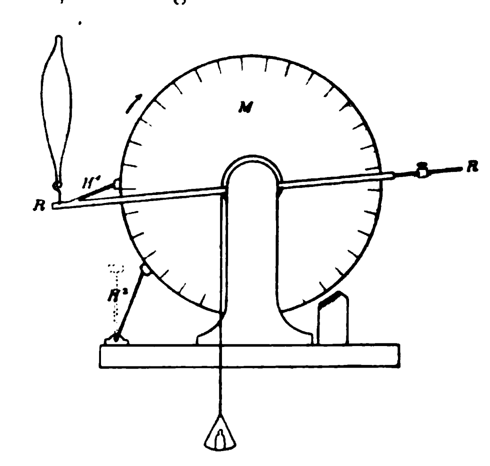


Fig. 74. Fickscher Arbeitsammler.

Die Versuche über die Einwirkung des RbCl und CsCl auf die Muskulatur am ganzen Frosch wurden mit Hilfe des nach dem Prinzip des Fickschen Arbeitsammlers konstruierten Rosenthalschen Froschkarussels ausgeführt. Den Fickschen Arbeitsammler zeigt die schematische Fig. 74*). Er besteht aus einer Scheibe M; an der horizontalen Achse der-

*) Vergl. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, Allgemeiner Teil, II. Aufl., S. 200.

selben befindet sich eine Rolle, um welche eine Schnur geschlungen ist; am Ende der Schnur befindet sich eine Wagschale mit Gewicht. Um dieselbe Achse ist ferner, aber unabhängig von Scheibe und Rolle, ein zweiarmiger Hebel *RR* drehbar. An dem linken Ende des Hebels in *R* ist der Muskel befestigt und sucht, wenn er gereizt wird, den Hebelarm nach oben zu bewegen. Er nimmt dabei mit Hilfe der Klemmsperrung H_1 die Scheibe mit. Eine zweite Klemmsperrung H_2 verhindert, daß bei dem Nachlaß der Muskelkontraktion die Scheibe wieder rückwärts geht; sie wird vielmehr bei jeder neuen Kontraktion immer weiter umgedreht, und dadurch allmählich die Schnur aufgewunden und das Gewicht gehoben. Der Muskel wird durch in regelmäßigen Pausen wiederkehrende Einzelreize zur Kontraktion gebracht. Das Produkt aus Gewicht und Hubhöhe des Gewichtes gibt die Gesamtarbeitsleistung nach einer bestimmten Anzahl Reizen. Bei dem ROSENTHALschen Froschkarussel wird nicht ein einzelner Muskel, sondern die ganze Hinterextremität des lebenden Frosches zur Arbeitsleistung (durch Streckung) herangezogen*). Der Muskulatur des Oberschenkels wird der Reiz direkt (durch die Haut hindurch) zugeführt. Durch jede Streckung der im Ruhezustand stark flektierten Schenkel wird ein Gewicht gehoben, welches nach beendeter Zuckung nicht wieder herabsinken kann. Die Berechnung der Arbeit, welche die Frösche auf dem Karussel leisten, gibt keine absoluten Zahlen, weil außerdem, daß bei jeder Muskelkontraktion ein angehängtes Gewicht gehoben wird, auch noch eine Spiralfeder, welche das Auseinanderhalten der Kniekehlen bewirkt, gespannt werden muß. Dagegen ist das Froschkarussel für einen Vergleich der Leistungsfähigkeit der normalen und der vergifteteten Muskulatur recht geeignet. Da bei dem ROSENTHALschen Froschkarussel ziemlich bedeutende Anforderungen an die Leistungsfähigkeit der Muskeln gestellt werden, so machen sich bei vergifteten Muskeln meist erhebliche Verminderungen der Leistung schon zu einer Zeit geltend, wo die Muskeln (unbelastet) auf direkte faradische Reizung noch recht kräftig reagieren, und das Herz noch regelmäßig und kräftig funktioniert.

HARNACK und DIETRICH ließen regelmäßig je viermal 10 Zukkungen hintereinander in Intervallen von je 4 Sekunden ausführen, wobei nach jedem Turnus von 10 Zuckungen die Hubhöhe gemessen wurde. Die 40 Reizungen wurden meist innerhalb je 7 Min. wiederholt. War die durchschnittliche Normalleistung aus etwa 80—120 Zuckungen berechnet worden, so wurde dem Tiere das betreffende Salz zugeführt und mit dem Versuche in gleicher Weise fortgefahren, bis die Arbeitsleistung entweder ganz gering geworden oder nach einer größeren Anzahl von Zuckungen nicht bedeutender verringert war, als es auch beim normalen Muskel der Fall gewesen wäre. Zu den Versuchen wurden große kräftige Eskulenten verwendet.

---

*) ROSENTHAL, Über die Arbeitsleistung der Muskeln, DUBOIS Archiv, 1880, S. 187.

Normalversuch. Rana esculenta, 100,5 g schwer. Gehobenes Gewicht 112 g; RA. = 4,5 cm.

Serien à 40 Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung in gmm	Serien à 40 Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung in gmm
1	222,6	10	162,4
2	222,6	11	172,5
3	219,0	12	147,0
4	207,2	13	145,0
5	178,6	14	151,2
6	182,0	15	157,9
7	170,2	16	154,5
8	178,6	17	149,8
9	180,6		

Versuch beendet. Dauer des Versuches 2 Std. 30 Min. Zahl der Reize 680.

Chlorkalium (innerlich). Rana esculenta, 105,0 g schwer. Gehobenes Gewicht 92 g; RA. = 5 cm.

Zahl der Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung
160	112 gmm

Injektion von 0,1 KCl in den Magen.

40 Reize	Leistung 127,2 gmm
40 „	„ 84,4 „
40 „	„ 55,7 „

Gehobenes Gewicht 42,0 g

40 Reize	Leistung 17,6 gmm

Gehobenes Gewicht 22,0 g

20 Reize	Leistung 6,6 gmm

Dauer des Versuches nach der Injektion 38 Min.

Chlorkalium (subkutan). R. temporaria, 67,0 g schwer. Gehobenes Gewicht 92,0 g; RA. = 5 cm.

Zahl der Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung
200	86,6 gmm

Subkutane Injektion von 0,04 g KCl.

40 Reize	Leistung 62,8 gmm
40 „	„ 69,0 „
40 „	„ 49,9 „

Von da ab ist das Tier nicht mehr imstande, das Gewicht zu heben, resp. die Spannung der Feder zu überwinden.

Dauer des Versuches nach der Injektion 21 Min.

Chlorrubidium. Rana temporaria, 81,0 g schwer. Gehobenes Gewicht 92 g; RA. = 5 cm.

Zahl der Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung
80	119,0 gmm

Subkutane Injektion von 0,04 RbCl.

40 Reize	Leistung 159,4 gmm

Starke fibrilläre Zuckungen an der Injektionsstelle.

40 Reize	Leistung 156,4 gmm
40 „	„ 154,3 „
40 „	„ 142,6 „
40 „	„ 146,5 „
40 „	„ 140,5 „
40 „	„ 133,4 „
40 „	„ 134,4 „
40 „	„ 120,7 „
40 „	„ 110,4 „
40 „	„ 101,2 „
40 „	„ 100,7 „
40 „	„ 92,0 „
40 „	„ 91,1 „
40 „	„ 85,1 „

Versuch abgebrochen. Dauer des Versuches nach der Injektion 1 Stunde 44 Min.

Chlorrubidium. R. esculenta. 75,0 g schwer. Gehobenes Gewicht 92,0 g; RA. = 5 cm.

Zahl der Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung
120	182,4 gmm

Subkutane Injektion von 0,1 RbCl.

40 Reize	Leistung 195,5 gmm
40 „	„ 169,1 „

Mehrere starke unwillkürliche Zuckungen; starke Unruhe.

40 Reize	Leistung 112,5 gmm

Starke fibrilläre Zuckungen.

40 Reize	Leistung 36,6 gmm

Von da an hebt das Tier nichts mehr.

Dauer des Versuches nach der Injektion 30 Min.

Chlorrubidium. R. esculenta, 92,0 g schwer. Gehobenes Gewicht 112 g; RA. = 5 cm.

Zahl der Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung
80	324,4 gmm

Subkutane Injektion von 0,15 RbCl.

40 Reize	Leistung 323,7 gmm

Starke fibrilläre Zuckungen.

40 Reize	Leistung 373,5 gmm

Äußerst starke fibrilläre Zuckungen an den verschiedensten Teilen des Körpers.

40 Reize	Leistung 341,0 gmm
40 „	„ 312,2 „
40 „	„ 148,4 „
40 „	„ 69,4 „
40 „	„ 21,8 „

Dauer des Versuches nach der Injektion 47 Min.

Das Chlorrubidium bewirkt also — nebst ausgesprochenen fibrillären Zuckungen — eine nicht unbeträchtliche Erhöhung der Arbeitsleistung, dann aber eine mehr oder minder rasche Abnahme bis auf Null (wobei das Herz noch nicht hochgradig affiziert erscheint).

Chlorcäsium. R. temporaria, 54 g schwer. Gehobenes Gewicht 92,0 g; RA. = 5 cm.

Zahl der Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung
120	82,4 gmm

Darauf Ersetzung des Blutes durch 1,2% NaCl-Lösung.

80 Reize	Leistung 80,4 gmm

Dann Injektion von 1,2% CsCl-Lösung in das Gefäßsystem.

40 Reize	Leistung 78,2 gmm
40 „	„ 48,3 „
40 „	„ 25,3 „

Dann Absinken der Leistung auf Null.

Chlorcäsium. R. esculenta, 78 g schwer. Gehobenes Gewicht 112,0 g; RA. = 5 cm.

Zahl der Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung
80	210,2 gmm

Subkutane Injektion von 0,13 CsCl.

40 Reize	Leistung 183,7 gmm
40 „	„ 184,2 „
40 „	„ 122,4 „
40 „	„ 89,0 „
40 „	„ 39,5 „

Von da ab sinkt die Leistung rasch auf Null herab. Fibrilläre Zuckungen waren während des Versuches wenig zu beobachten.

Dauer des Versuches nach der Injektion 32 Min.

Das Chlorrubidium wie das Chlorcäsium war bei der subkutanen Injektion in 10% Lösung angewandt worden. Es war aber möglich, daß durch die starke Konzentration der Salzlösung an sich die Leistungsfähigkeit der Muskeln geändert wurde. Deshalb wurde ein Versuch mit Injektion von 10% NaCl-Lösung gemacht.

Chlornatrium. R. esculenta, 84 g schwer. Gehobenes Gewicht 112,0 g; RA = 5 cm.

Zahl der Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung
160	299,1 gmm

Subkutane Iujektion vom 0,13 NaCl.

40 Reize	Leistung 223,4 gmm
40 „	„ 201.0 „
40 „	„ 174,2 „
40 „	„ 153.4 „
40 „	„ 131,6 „

Zahl der Reize	Durchschnittsleistung pro Zuckung
40	122,2
40	119,8
40	106.4
40	90,4
40	84.0
40	84,0
40	78,4

Versuch abgebrochen. Dauer des Versuches 1 Stunde 25 Min.

Es zeigt sich also, daß auch die subkutane Injektion der 10% Kochsalzlösung eine bedeutende und namentlich anfänglich rasche Abnahme der Arbeitsleistung hervorruft; aber die Abnahme ist doch ganz anderer Art als bei RbCl und CsCl; denn während bei letzteren die Leistung in ziemlich konstanter Weise bis auf Null herabgeht, nimmt sie hier etwa von der 200. Zuckung (nach der Injektion) an nur sehr langsam ab und hält sich selbst über die 400. Zuckung hinaus auf einer nicht unbeträchtlichen Höhe.

Zahlreiche als „Emetika“ gebräuchliche Substanzen besitzen exquisit muskellähmende Eigenschaften. Ob es sich hier um ein zufälliges Zusammentreffen zweier Wirkungen handelt (was wohl wahrscheinlicher) oder ob die eine Wirkung mit der anderen in irgend einem kausalen Zusammenhang steht, ist nicht klar (s. auch weiter unten). Auf das Zusammentreffen von Brechwirkung und Muskelwirkung wurde von Harnack ausdrücklich aufmerksam gemacht. Harnack untersuchte (außer dem Apomorphin s. unten) die Brechen erregenden Schwermetallsalze[75, 76]).

Bezüglich der Kupfersalze beobachtete Orfila nach intravenöser Injektion von Cuprum aceticum „Mangel der Reizbarkeit des Herzens und der quergestreiften Muskeln“. Blake gibt an, nach Injektion einer Lösung von Cuprum sulfuricum ins Blut Herz- und Respirationslähmung sowie Aufhebung der Muskelirritabilität und Bewegungsfähigkeit beobachtet zu haben. Ebenso hat Neebe bei Anwendung des essigsauren Kupfers und einiger anderer Kupfersalze mit organischen Säuren Adynamie, Respirationslähmung, Herzlähmung und Muskelzittern beobachtet.

HARNACK stellte seine Versuche mit weinsaurem Kupferoxydnatron an, das Eiweiß nicht fällt und daher frei von lokalen, ätzenden Wirkungen ist. Um die Erregbarkeit des Muskels zu prüfen, bediente sich HARNACK ausschließlich der Methode der direkten Reizung des Muskels mit induzierten Strömen.

Die Wirkung der Kupfersalze auf die Substanz des quergestreiften Muskels ist sowohl bei Fröschen wie bei Säugetieren eine sehr heftige, und zwar schon in minimalen Gaben. Beim Frosch genügen $^1/_2$—$^3/_4$ Milligramm, um im Laufe mehrerer Stunden völlige Lähmung aller willkürlichen Muskeln zu erzeugen. Größere Gaben wirken in weit kürzerer Zeit; 3 mg CuO etwa innerhalb einer Stunde. Das Vergiftungsbild weicht von demjenigen, welches man durch andere muskellähmende Gifte erhält, nicht wesentlich ab; die gelähmten Muskeln werden nicht zugleich totenstarr; beide Froscharten werden in gleichförmiger Weise von dem Gifte affiziert. Der Herzmuskel wird verhältnismäßig früh gelähmt. Im Beginn der Wirkung sind regelmäßig fibrilläre Muskelzuckungen zu beobachten. (Eine zentrale Lähmung außer der peripheren scheint nicht vorhanden zu sein; denn solange die affizierten Muskeln es noch wahrnehmen lassen, deutet alles darauf hin, daß Wille und Sensibilität intakt geblieben sind).

Nicht minder heftig zeigt sich die Wirkung der Kupfersalze am Säugetier. Für das Kaninchen sind 0,05 g CuO subkutan oder 0,01—0,015 g CuO intravenös als letale Dosis zu betrachten. Im ersteren Falle tritt der Tod nach einigen Stunden, im letzteren nach wenigen Minuten ein. Man beobachtet zuerst eine Unsicherheit in den Beinen, Schwäche im Gange bis zu vollständigem Lähmungszustand: das Tier liegt platt auf dem Bauch, mit ausgestreckten Extremitäten; Herzschlag und Respiration sind außerordentlich schwach und langsam geworden, die Pupillen sind erweitert. Die Sensibilität ist erhalten (Schreien auf faradische Reizung); willkürliche Bewegungen werden versucht, fallen aber äußerst mangelhaft aus. Während der Lufthunger sichtlich steigt, wird die Respiration durchaus nicht dyspnoisch, vielmehr schwach und oberflächlich; zugleich erlischt die direkte Reizbarkeit der willkürlichen Muskeln immer mehr; selbst bei übereinander geschobenen Induktionsrollen sind die durch einen frischen Schnitt bloßgelegten Muskeln der hinteren Extremität nicht erregbar; die Irritabilität der Muskeln des Kopfes und Halses hält noch am längsten an. Bald geht das Tier, nachdem die Respiration allmählich erloschen ist, ruhig, ohne Konvulsionen, zugrunde. Bei der während des Absterbens vorgenommenen Sektion zeigt sich das Herz blutgefüllt, schlaff und völlig unerregbar. Unfraglich handelt es sich bei diesem Erscheinungskomplex in erster Linie um eine Lähmung der quergestreiften Muskeln des Körpers; „Wirkungen auf nervöse Zentren außer dieser Muskelwirkung anzunehmen, fehlt jeder Grund".

Ganz analog zeigt sich das Wirkungsbild beim Hunde. Hier wirken bei subkutaner Injektion etwa 0,4 g CuO, bei Injektion ins Blut bereits 0,025 g CuO letal. Im Beginn der Wirkung tritt zuweilen starkes Muskelzittern auf. Schon vor dem Tode geht die Reizbarkeit der quergestreiften Muskeln in gewissen Gebieten, namentlich an den hinteren Extremitäten, völlig verloren. Auch der Herzmuskel verfällt der Lähmung. (Bei subkutaner oder intravenöser Applikation von weinsaurem Kupferoxydnatron beim Hund erfolgte nie Erbrechen, welche Dosis auch gewählt werden mochte. — Vom Magen aus trat auf Dosen von über 0,06 g CuO Erbrechen ein.)

Bezüglich der Zinksalze berichtet HARNACK, daß von mehreren Autoren Lähmungserscheinungen nach Darreichung von Zinksalzen gesehen wurden, ohne jedoch als Muskellähmung gedeutet zu werden. MEIHUIZEN gibt an, daß Zincum aceticum die Reflexerregbarkeit herabsetze. LETHEBY beobachtete nach Darreichung von Chlorzink Veränderungen in der Zirkulation und Respiration, Lähmungen und Pupillenerweiterung. BLAKE sah auf Zincum sulfuricum vollständige Herzlähmung, Aufhören der Atmung sowie Muskelprostration auftreten, während die Sensibilität nicht affiziert erschien. Endlich gibt auch FALCK an, nach Darreichung von Zincum aceticum Erscheinungen von Paralyse, Störungen der Respiration und Herzlähmung beobachtet zu haben.

HARNACK wandte als ein von lokalen Wirkungen freies Salz pyrophosphorsaures Zinkoxydnatron, daneben auch Zincum valerianicum an; beide besaßen die gleichen Wirkungen, nur schien das baldriansaure Zink bei Einführung in die Venen bereits in etwas kleineren Dosen als das Doppelsalz zu wirken.

Das Zinkdoppelsalz wirkt dem Kupferdoppelsalz durchaus analog; nur sind für das Zustandekommen der Muskelwirkung (wie auch der Brechwirkung) größere Dosen als beim Kupfer erforderlich. — Beim Frosch genügten etwa 2 mg ZnO zur Herbeiführung der völligen Muskellähmung; nach 12 mg trat sie innerhalb 30 Minuten ein. Der Herzmuskel wird verhältnismäßig früh gelähmt. Dosen unter 2 mg erzeugten nur Muskelschwäche, von der sich die Tiere wieder erholten. — Beim Kaninchen betrug die Letaldosis 0,08—0,09 ZnO. Wird diese Gabe subkutan appliziert, so tritt der Tod nach 1—2 Tagen ein; bei intravenöser Einführung erfolgt der Tod nach 10—15 Minuten. — Beim Hund sind etwa 0,04—0,05 g ZnO erforderlich, um vom Magen aus Erbrechen hervorzurufen; durch dieselbe Dosis wurde auch bei subkutaner Injektion Erbrechen erzielt; außerdem stellte sich ein Zustand von Mattigkeit und Schwäche ein, von dem das Tier sich allmählich erholte. Bei intravenöser Injektion wirken 0,1—0,12 g ZnO als Doppelsalz (0,07—0,08 g ZnO als Zincum valerianicum) letal. Anfangs tritt Beschleunigung der Respiration und Zirkulation, sowie heftiges Muskelzittern ein, bald aber verfällt das Tier, während der Herzschlag und die Respiration schwach werden, einem ausgesprochenen Lähmungszustand. Der Verlust der Muskelerregbarkeit ist nicht minder deutlich wie bei Anwendung der Kupfersalze. Der Tod tritt innerhalb 5—20 Minuten ein.

HARNACK prüfte des weiteren nicht Brechen erregende Schwermetallsalze, nämlich Salze des Bleis, Mangans, Quecksilbers und Zinns.

Von den Bleisalzen wurde das unterschwefligsaure Bleioxydnatron zu den Versuchen verwendet. Gegen dasselbe verhielten sich die Frösche völlig indifferent; Erscheinungen von Muskellähmung traten selbst nach sehr großen Dosen (50 mg PbO) nicht auf (vergl. aber später!) Eine emetische Wirkung ließ sich am Säugetier selbst nach Dosen von 0,5 g PbO nicht hervorrufen.

Das schwefelsaure Manganoxydul bewirkte an Fröschen einen Lähmungszustand; die willkürlichen Bewegungen hörten (auf 10 mg MnO) auf, die Sensibilität und Reflexerregbarkeit wurde bedeutend herabgesetzt, während die Muskelerregbarkeit sowohl bei direkter Reizung als bei Reizung vom Nerven aus sich als intakt erwies. Auf 25 mg MnO ging dieser Zustand in den Tod über; aber auch hier dauerte die Erregbarkeit der Muskeln bis lange nach dem Tode an. — An Säugetieren ließ sich mit dem Mangansalze keine emetische Wirkung hervorrufen.

Von den Quecksilbersalzen wirken auch die Doppelsalze, das Quecksilberjodid-Jodnatrium und das pyrophosphorsaure Quecksilberoxydul-Natron noch stark lokal reizend. Beim Frosch trat schon wenige Minuten nach der Injektion ein allgemeiner Lähmungszustand ein, der bald zum Tode führte. Auch die Muskeln wurden sehr bald unerregbar und verfielen in einen Zustand der Totenstarre. Am Säugetier trat schon nach sehr kleinen Dosen (0,05 g Hg_2O) Erbrechen, nach größeren Dosen heftige Gastroenteritis mit letalem Ausgange ein.

Das weinsaure Zinnoxydulnatron übt auch in großen Dosen (50 mg SnO) keinen Einfluß auf den Froschmuskel aus. Beim Hunde trat selbst nach 0,5 g SnO keine emetische Wirkung ein.

Außer den oben aufgeführten Brechen erregenden Metallsalzen wirken noch eine ganze Anzahl anderer Emetika lähmend auf die Muskulatur (insbesondere des Frosches). Ein Teil dieser Körper ist ebenfalls von Harnack untersucht worden. So das Apomorphin[76, 77]). Das Apomorphin ist ein intensives Muskelgift für den Froschmuskel. Kleine Dosen (1—5 mg) bewirken bedeutende Herabsetzung der Muskelerregbarkeit, nach größeren erfolgt völlige Lähmung. Die Wirkung erstreckt sich in gleicher Weise auf Rana esculenta wie auf Rana temporaria. Das Apomorphin gehört zu den Muskelgiften, die die Reizbarkeit aufheben, ohne den Muskel starr zu machen.

Das gleiche gilt von dem Emetin, dem Tartarus stibiatus und einer ganzen Anzahl anderer gelegentlich als Brechmittel verwandter Körper.

Von dem Emetin hat Pecholier angegeben, daß durch dasselbe bei Fröschen eine Verminderung der Muskelirritabilität bewirkt werde. Weylandt[83]) fand, daß an Froschmuskeln, die in 1 $^0/_0$ Emetinlösung gelegt wurden, die Erregbarkeit in einiger Zeit vollständig erlösche. An resorptiv mit Emetin vergifteten Fröschen ergab sich jedoch, daß auch noch nach eingetretenem Tode die Muskeln auf direkte wie auf Nervenreizung prompt reagierten. (Über die Form der Kurve s. unten). — Harnack fand die Muskelerregbarkeit bei Emetinvergiftung herabgesetzt.

Der Brechweinstein, weinsaures Antimonkali, führt — neben der brechenerregenden Wirkung — einen hohen Grad von Muskelschwäche herbei. Buchheim und Eisenmenger[78]) untersuchten die Muskelwirkung des Tartarus stibiatus am Frosch und zeigten, daß die Wirkung nicht etwa durch die kleinen im Brechweinstein enthaltenen Mengen Kali, sondern durch das Antimon bedingt ist. Die Frösche gehen unter zunehmender Lähmung zugrunde. In zahlreichen Protokollen geben Buchheim und Eisenmenger an, daß der Wadenmuskel des gelähmten Muskels bei Durchschneidung des Nervus ischiadicus gezuckt habe; in einzelnen Fällen aber konstatieren sie das Ausbleiben dieser Reaktion. (Genauer haben sie die Muskelerregbarkeit nicht geprüft.)

Das Saponin ist ein Muskelgift, das beim Frosch zunächst eine lokale Schädigung des unmittelbar betroffenen Muskels herbeiführt, der erst später allgemeine Paralyse folgt.

Das Cyklamin ruft (allerdings erst nach längerer Zeit und nach großen Dosen — 20 mg) starke Herabsetzung und schließliches Schwinden der Muskelerregbarkeit am Frosche hervor (Harnack.)

Asklepiadin (aus Wurzeln von Cynanchum vincetoxicum) macht die Erregbarkeit des Froschmuskels nach einigen Stunden erlöschen (Harnack).

Ähnlich verhält sich nach Harnack das Sanguinarin, (von Sanguinaria canadensis), von dem 5 Milligramm einen Frosch in wenigen

Stunden vollständig lähmen; bei Applikation kleinerer Dosen wird die Muskelerregbarkeit nur herabgesetzt, ohne völlig zu erlöschen.

Die letztgenannten vier Substanzen sind obsolete „Nauseosa“ bezw. „Emetika“. Ferner sind hier zu erwähnen das Delphinin, Veratrin, Digitalin, deren brechenerregende Wirkung bekannt ist. Ihre muskellähmende Wirkung ist von WEYLANDT und von BUCHHEIM und EISENMENGER (s. weiter unten) nachgewiesen.

Schließlich erwies sich das Asaron (eine chemisch indifferente Substanz aus der früher als Emetikum und Nauseosum offizinellen Radix asari) HARNACK als ein ausgesprochen muskellähmendes Mittel (in Gaben von 10 mg). Ferner lähmt nach demselben Autor auch das Colchicin (zu 50 mg) den quergestreiften Muskel des Frosches.

HARNACK kommt zu dem Schluß, „daß alle Substanzen, denen eine spezifisch emetische Wirkung zukommt, zugleich in naher Beziehung zur quergestreiften Muskulatur stehen, indem sie schon in relativ kleinen Dosen die Erregbarkeit desselben vernichten“ — ein Satz, der natürlich nicht etwa umgekehrt werden dürfe, dahin etwa, daß jedes muskellähmende Mittel auch emetisch wirken müsse *).

Über die Wirkung des Bleis auf den Muskel hat HARNACK[80]) eingehende Untersuchungen angestellt. HARNACK benutzte zur Vergiftung der Tiere das Bleitriäthyl, das nicht, wie die anorganischen Bleisalze, durch Eiweiß und durch Kohlensäure gefällt wird. Das Bleitriäthyl führt eine allmählich eintretende Lähmung der quergestreiften Muskeln herbei. Die Muskellähmung geht nicht vom Orte der Injektion aus, wie dies bei Anwendung eines Kupferdoppelsalzes oder einer Apomorphinlösung der Fall ist, sondern beginnt, bei Einspritzung des Bleitriäthylsalzes an einer Seite des Rumpfes, ziemlich gleichzeitig in beiden hinteren Extremitäten. Daraus folgt, daß es nicht die Bleitriäthylverbindung ist, die die Muskeln lähmt, sondern daß dieselbe im ganzen Körper sich verteilt und innerhalb desselben erst zersetzt wird. Da es sich um eine Lähmung der Muskeln selbst, nicht etwa der motorischen Nervenendigungen handelt, geht daraus hervor, daß man, solange der Muskel direkt überhaupt noch erregbar ist, durch Reizung des Nervenstammes durchaus keine schwächere Zuckung erhält als durch direkte Muskelreizung. Der durch Bleitriäthyl vollständig gelähmte Muskel ist weder totenstarr noch auch völlig erschlafft; er ist eigentümlich steif, halb kontrahiert, blaß und verfärbt. Lange, bevor das Stadium der vollen Muskellähmung eintritt, zeigt der Muskel bereits eine ausgesprochene Verringerung seiner Leistungsfähigkeit, insbesondere einen auffallend raschen Eintritt der Ermüdung, während die ersten Kontraktionen einer längeren Zuckungsreihe bezüglich Höhe und Energie hinter den normalen kaum zurückstehen. HARNACK reizte den (überlasteten) Muskel in gleichmäßigen Intervallen (von 2 Sek.) mit gleich starken Induktionsschlägen (entweder nur Öffnungs- oder nur Schließungsschläge) und erhielt so Ermüdungsreihen. Figur 75a zeigt die Ermüdungskurve eines normalen Muskels, Figur 75b die eines schwach mit Bleitriäthylazetat vergifteten Muskels

*) In betreff des Antimons liegt die Sache nicht klar. SOLOWEITSCHYK[79]) betont nämlich nachdrücklich, daß eine Lähmung der willkürlichen Muskeln durch das Antimon nicht zu beobachten sei.

(3 mg subkutan führen in $1\,^1/_2$ Stunde völlige Lähmung eines Frosches herbei). Die erste Zuckung ist von normaler Höhe; aber jede folgende ist schon um ein bedeutendes kleiner: etwa von der achten Zuckung an geschieht der Abfall erst allmählicher, und zwar in einer nach der Abszisse leicht konvexen Linie. Bei stärkerer Vergiftung ist die Einwirkung des Bleis auf den Muskel eine andere. Der Muskel ist dann überhaupt nicht mehr imstande, auf rhythmische Reize (in Intervallen von 2 Sek.)

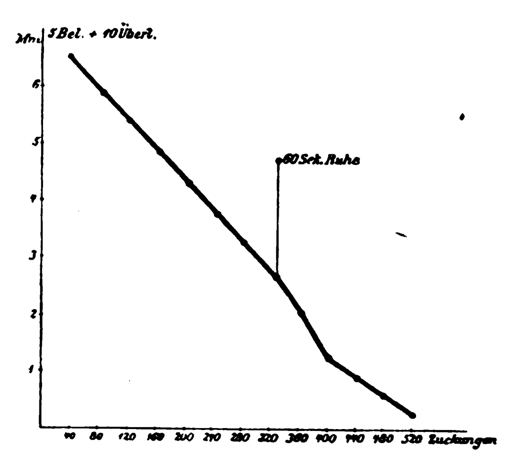


Fig. 75a. Ermüdungskurve des normalen Muskels.

Fig. 75b. Ermüdungskurve bei Bleivergiftung.

jedesmal mit einer Zuckung zu antworten, sondern es vergehen längere Pausen zwischen je zwei Kontraktionen, d. h. der Muskel bleibt dazwischen trotz der Reizung in Ruhe. Die zwischen den einzelnen Zuckungen liegenden Pausen sind jedoch sehr verschieden lang, die Zuckungen auch von ganz verschiedener Höhe, so daß man an Stelle des regelmäßigen Verlaufes, wie ihn die Ermüdungskurve des normalen Muskels zeigt, ein ganz unregelmäßiges Bild erhält (siehe Figur 76). Wenn nach einiger

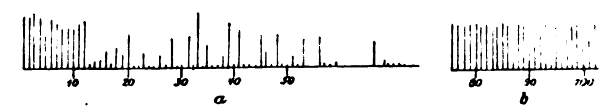


Fig. 76. Zuckungsreihe *a* des bleivergifteten, *b* des normalen Muskels.

Zeit die Kontraktionen vollständig aufgehört haben, so gelingt es meist nach einer längeren Ruhepause oder durch Entfernung der Überlastung wieder, eine — ebenso unregelmäßige — Reihe von Kontraktionen neu hervorzurufen. Bei sehr protrahierter Bleiwirkung macht sich auch eine langsamere Wiederausdehmung des kontrahierten Muskels gegenüber dem normalen Verhalten geltend.

Das Blei hat somit anderen muskellähmenden Giften gegenüber eine spezifische Wirkung. An dem mit Kupfer oder Apomorphin vergifteten Froschmuskel lassen sich in Bezug auf den Ablauf der Ermüdung gegenüber dem normalen Muskel nur Unterschiede in quantitativer Hinsicht, nicht wie beim Bleimuskel auch in qualitativer beobachten; d. h. der Muskel verliert je nach dem Grade der Wirkung mehr und mehr an Erregbarkeit; die Ströme müssen immer stärker genommen werden, um maximale Zuckungen zu erzeugen, und die Zuckungshöhen

sind von Anfang an um so kleiner, je weiter die Wirkung bereits vorgeschritten ist. Aber der geradlinige Abfall der Ermüdungskurve des überlasteten, in gleichen Zeitintervallen maximal gereizten Muskels bleibt derselbe, und, sind die Zuckungshöhen allmählich gleich Null geworden, so läßt sich, wie beim normalen Muskel, durch Entfernung der Überlastung wieder eine regelmäßige Reihe von Zuckungen beobachten, die anfangs geradlinig, später in einer nach der Abszisse konvexen Linie abfallen. Die Unterschiede in der Veränderung, welche der Muskel durch Blei einerseits, durch Kupfer etc. anderseits erleidet, lassen sich besonders klar bei den schwächeren Graden der Wirkung demonstrieren. Während das Kupfer von vornherein die Erregbarkeit und die Kontraktilität des Muskels vermindert, verändert das Blei denselben derart, daß er in seiner Tätigkeit ungemein rasch ermüdet und die Kontraktionen nur nach längeren Ruhepausen stattfinden.

Ausgedehnte, sorgfältige Untersuchungen über die Einwirkung von Pharmacis auf die Leistungsfähigkeit des Muskels hat KOBERT angestellt[81]). KOBERT benutzte zu seinen Versuchen teilweise das ROSENTHALsche Froschkarussel (s. oben), hauptsächlich aber den „TIEGELschen Apparat“ *), der genauere Resultate gibt.

Der von KOBERT benutzte TIEGELsche Apparat bestand aus folgenden Teilen:

1. Einem LUDWIGschen Kymographion mit berußter Trommel.

2. Einem Elektromagneten, der mittels eines Hebels die Windflügel des FOUCAULTschen Regulators für gewöhnlich anhielt und sie nur in regelmäßigen Intervallen um je $^1/_2$ Umdrehung laufen ließ, wobei die Trommel jedesmal um ein gleiches, kleines Stück von 1 bis mehreren Millimetern vorrückte.

3. Einer kreisrunden Scheibe von Eisenblech, welche durch ein Laufgewicht in Umdrehung gesetzt werden konnte und auf ihrem Rande zwei senkrecht aufgelötete dreieckige Blechstreifen trug. Die Scheibe wurde an ihren Umdrehungen durch einen Arm desselben Hebels gehindert, welcher die Windflügel anhielt, und machte allemal gleichzeitig mit den Windflügeln eine halbe Umdrehung.

4. Der BOWDITCHschen Reizuhr, welche das Spiel des Elektromagneten und dadurch den Umlauf der Scheibe und der Windflügel regelte. Sie war für gewöhnlich auf 4 Sekunden eingestellt.

5. Zwei Kapillarkontakte mit horizontalen Schenkeln, die durch die schräg aufsteigenden Blechstreifen der Scheibe periodisch gehoben und dadurch außer Kontakt gesetzt wurden.

6. Einem Paare GROVEscher Elemente, von denen das eine mit der Uhr und dem Elektromagneten in Verbindung war, während das andere mit der primären Rolle eines DUBOIS-REYMONDschen Schlittenapparates in Zusammenhang stand.

7. Einem leicht gearbeiteten Doppelhebel, der an seinem vorderen Ende einen aus Stahl gefertigten Schreibstift und in seiner Mitte einen Haken für die Achillessehne des genau vertikal darüber an einem Stativ aufgehängten M. gastrocnemius besaß.

*) TIEGEL, Über den Einfluß einiger willkürlicher Veränderungen auf die Zuckungshöhe des untermaximal gereizten Muskels. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. z. Leipzig, Math.-physik. Klasse, 1876, S. 81.

Benutzt wurde der Schließungsinduktionsschlag, gereizt wurde mit maximalen Reizen; das Intervall zwischen den Einzelreizen betrug, wie bemerkt, in der Regel 4 Sekunden.

Auf die Leistungsfähigkeit des Froschmuskels sind verschiedene Momente von Einfluß. Von größter Bedeutung ist die Temperatur der Umgebung; Steigerung der Wärme um 2—2,5° bedingte häufig eine Steigerung der Gesamtmuskelleistung um 10—30 Gramm-Meter. Wenn die Temperatur über 25° C beträgt, ist sie — nach längerer Einwirkung — imstande, die Muskelleistung zu schwächen. Weiter ist die Belichtung von Wichtigkeit. Tiere, deren Behälter am hellen Fenster gestanden hatte, zeigten oft eine bessere Leistung als Tiere, die im dunklen Raume anfgehoben waren. Sehr wichtig war, ob die Tiere vor der Prüfung der Muskeln still gesessen hatten oder umhergesprungen waren. Ein Frosch, der im Moment, wenn er zum Versuch ergriffen werden soll, entschlüpft und einige Augenblicke in großen Sätzen im Zimmer umherhüpft, ist in seiner Leistung unberechenbar; denn letztere kann durch die beim Springen eintretende Muskelhyperämie gesteigert, sie kann aber auch durch die gehabte Anstrengung herabgesetzt sein. Von nicht zu unterschätzendem Einfluß ist die Zeit, welche vergeht, bis man die Reizung an dem amputierten Froschschenkel beginnt. Die Leistungsfähigkeit nimmt während dieser Zeit merkbar ab*). Ausreichende Blutversorgung ist für eine kräftige Muskelleistung unerläßlich; es darf daher bei Versuchen am ganzen Frosch bei der Operation nicht mehr als ein Tropfen Blut verloren gehen. Das Geschlecht der Tiere ist von Bedeutung insofern, als gleich schwere männliche und weibliche Tiere natürlich Ungleiches leisten, wenn beim Weibchen die Eierstöcke einigermaßen entwickelt sind. Hochgravide Weibchen von 100 g Gewicht leisten oft recht geringe Muskelarbeit. Nach der Entleerung des Froschlaiches nach außen bezw. nach dem Begattungsakte sind die Tiere meist so geschwächt, daß ihre Leistungsfähigkeit schon in 3—4 Min. erschöpft ist.

Im nachstehenden sind die hauptsächlichsten Resultate der KOBERTschen Untersuchungen wiedergegeben (die Tabellen in verkürzter Form).

Kupfer (weinsaures Kupferoxydnatron).

	Normal			Vergiftet				
	A = Gesamte Arbeit in Gramm-Metern	D = Dauer der Arbeit bis zur völligen Ermüdung	H = höchste erreichte Höhe der Zuckg.**)			A	D	H
♂ Temporaria von 30 g .	24,3	41	6,6	durch 20 mg CuO	nach 1 Std. 20 Min.	16,2	33	4,3
♂ Temporaria von 33 g .	26,9	48	7,1	durch 20 mg CuO	nach 4 Std. 50 Min.	0	0	0
♂ Esculenta von 27 g .	16,3	30	6,0	durch 4 mg CuO	nach 5 Std. 35 Min.	10,2	21	4,0
♂ Temporaria von 34,5 g .	33,0	48	8,0	durch 0,4 mg CuO	nach 18 Std. 30 Min.	0	0	0
♂ Temporaria von 45,1 g .	44,1	80	7,0	durch 0,2 mg CuO	nach 17 Std. 30 Min.	39,1	53	7,8

*) Man legt zweckmäßig das Gastrocnemiuspräparat vor der Reizung auf 15 bis 30 Minuten in 0,6 Proz. NaCl-Lösung.

**) Durch 2 zu dividieren, da der Schreibhebel die Hubhöhe verdoppelte.

Die Ermüdungskurve bei Kupfergiftung verläuft ähnlich wie die normale Ermüdungskurve, nur daß sie der Nullinie weit rascher zustrebt. Das Kupfer gehört also nicht, ebensowenig wie die anderen von Kobert untersuchten Gifte, zu den Giften, die die Ermüdungskurve ändern (wie z. B. Blei — s. oben). Wenn man die Einwirkung kleiner Kupferdosen auf den Muskel studieren will, so hat man nach Kobert keine andere Möglichkeit, als den Ablauf der Tiegelschen Kurve bis zu ihrem Ende abzuwarten und sich daraus die Arbeit auszurechnen. Nach der 50., ja selbst 100. Zuckung ist oft absolut noch nicht zu erkennen, ob der untersuchte Muskel geschädigt ist oder nicht.

Antimon (weinsaures Antimonoxydnatrium).

	Normal			Nach Vergiftung				
	A	D	H			A	D	H
♀ Temporaria von 70 g	39,6	55	7,0	durch 20 mg	nach 1 Std. 5 Min.	30,4	55	7,4
♂ Temporaria von 28 g	—	—	—	„ 10 „	nach 15 Std. 25 Min.	29,2	52	6,0
				weitere 20 „	nach 3 Std. 55 Min.	16,0	31	4,0
				(nach weiteren 3 Stunden moribund).				

Die Versuche zeigen, daß binnen kurzer Zeit (ca. 1 Stunde) 0,02 g weinsaures Antimonoxydnatron nicht muskellähmend wirken, daß aber nach genügend langer Zeit auf dieselbe Dosis die muskellähmende Wirkung doch hervortritt.

Harnack hatte gefunden, daß eine große Anzahl von Brechmitteln muskellähmend wirken (s. oben). Außer den von Harnack untersuchten Emeticis (hauptsächlich Kupfer, Apomorphin, Emetin) wirken muskellähmend das Saponin, das Cyklamin, das Asklepiadin, das Sanguinarin, das Delphinin, schließlich das pyrophosphorsaure Zinkoxydnatron und der Tartarus stibiatus.

Helleborein.

	Normal			Nach Vergiftung				
	A	D	H			A	D	H
Kontrollfrosch: ♀ Esculenta von 35 g	31,2	55	7,0					
♀ Esculenta von 40 g	—	—	—	durch 5 mg	nach 25 Min.	19,3	26	6,1
					„ 2 Std. 55 Min.	4,8	10	5,6

Das Helleborein setzt also die Muskelleistung stark herab. Muskellähmend wirken unter den Herzgiften das Digitalin, Digitalein, Digitaliresin, Digitoxin, Toxiresin, Scillain, Oleandrin, Adonidin, Neriodorin, Neriodorein, Helleborein.

Veratrin.

Normal				Vergiftet				
	A	D	H			A	D	H
♂ Esculenta von 30 g	90,3	23	60	durch 0,3 mg	nach 25 Min.	87,3	24	4,3
				(Tier schwer vergiftet, liegt auf dem Rücken)				
♂ Esculenta von 48 g	83,8	23	5,0	durch 0,1 mg	nach 43 Min.	80,8	21	4,9
				(Sehr ausgesprochene Giftwirkung)				
♂ Temporaria von 37 g	88,1	20	6,4	durch gr. Dosis	nach 35 Min.	0	0	0
				(Tier liegt, nach vorausgegangenen starken Krämpfen, wie tot da; Herzschlag nur noch schwach.)				

Die Versuche zeigen, daß bei offenbar schon sehr schwerer Veratrinvergiftung die Muskelleistung noch kaum herabgesetzt ist (vergl. oben die Versuche von Dreser). Sehr große Dosen Veratrin heben die Muskelerregbarkeit nach vorausgegangenen Krämpfen rasch vollständig auf.

Arsenik.

Normal				Vergiftet				
	A	D	H			A	D	H
♂ Temporaria von 57 g	42,8	66	8,0	durch 10 mg	nach 3 Std. 30 Min.	44,0	58	8,8
				(Tier träge, Herz schlägt langsam)				
♀ Temporaria von 60 g	36,7	75	6,3	durch 20 mg	nach 1 Std. 25 Min.	29,3	51	6,0
				(Herz steht still, Reflexe noch vorhanden)				
♂ Temporaria von 37 g	32,6	58	7,0	durch 10 mg	nach 18 Std. 40 Min.	8,5	18	3,6
				(Tier tot)				
♂ Temporaria von 33,5 g	30,7	52	6,3	durch 5 mg	nach 18 Std. 20 Min.	1,6	7	2,0
				(Tier tot)				
♀ Temporaria von 111 g	61,8	47	8	durch 6 mg in die Bauchvene	nach 29 Min.	45,7	28	7,6

Lesser hatte gefunden, daß nach Einspritzung von 0,15 g (!) arseniger Säure in die Bauchvene eines Frosches zuerst die Irritabilität der Rumpfmuskeln, dann der Arme, zuletzt der Unterschenkel erlösche. Bei einer derartigen Überschwemmung des Gefäßsystems mit dem Protoplasmagift Arsen ist die Schädigung der Muskelsubstanz selbstverständlich. Der letzte Versuch der obigen Tabelle zeigt, daß auch kleinere (immerhin noch recht bedeutende) Mengen Arsen die Muskelleistung bald herabsetzen. Dagegen zeigt Versuch 1, daß 0,01 g arseniger Säure binnen 3 Std. zwar Giftwirkung ausübt, die Muskelleistung jedoch so gut wie intakt läßt. Ebenso zeigt Versuch 2, daß in einem Stadium akuter Arsenvergiftung, wo das Herz bereits stillsteht, die Muskelleistung noch recht gut ist. Bei protrahierter Arsenvergiftung (Versuch 3 und 4) dagegen wird die Muskelleistung schließlich erheblich geschwächt. Das Arsen zeigt sich hierin dem ihm ja chemisch nahestehenden Antimon (s. oben) verwandt.

Platin.

Normal	A	D	H	Vergiftet		A	D	H
♂ Temporaria von 45 g	57,1	43	7,3	durch intravenöse Injektion großer Dosis	nach 25 Min.	55,9	47	7,5
				(Tier völlig gelähmt, „kuraresiert"; Herz schlägt noch gut.)				
♂ Esculenta von 38 g	39,6	42	5,7	durch subkutane Injektion (Dosis unbekannt)	nach 2 St. 15 Min.	22,2	37	2,7
				(Tier wie tot; Herz schlägt noch.)				

Das Platin bewirkt nach KEBLER kurareartige Lähmung und nach längerer Einwirkung, kurz vor dem letalen Exitus, auch Herabsetzung der Muskelerregbarkeit. Nach KOBERT läßt Platin in größerer Dosis selbst bei intravenöser Injektion anfangs die Muskelleistung intakt; nach längerer Zeit jedoch beginnt es die Muskelarbeit herabzusetzen.

Quecksilberchlorid.

Untersuchung mit dem ROSENTHALschen Froschkarussel.

Normal	A	D	Vergiftet		A	D
♂ Temporaria von 41 g	43,2	11	durch 4 mg	nach 21 Std.	14,0	4
			(Tier geht nach 3 Tagen zugrunde)			
♀ Esculenta von 78 g	22,8	7	durch 2 mg	nach 44 Std. 15 Min.	16,8	4
				„ 165 „ 40 „	23,1	8
			(Das Tier war am 3. Tage sehr matt, erholte sich vom 4. Tage an langsam wieder)			
♀ Esculenta von 81 g	26,0	8	durch 2 mg	nach 6 Std. 29 Min.	23,2	7
				„ 26 „ 50 „	20,1	3
				„ 72 „ 36 „	18,8	5
				„ 193 „ 7 „	25,2	9

Die Versuche zeigen, daß die Muskelleistung unter Quecksilberwirkung allmählich abnimmt. Der erste Versuch zeigt die muskellähmende Wirkung von 4 mg $HgCl_2$; Versuch 2 und 3 zeigen, wie unter der Wirkung des $HgCl_2$ erst langsam eine Abschwächung, dann allmählich eine Erholung der Muskelleistung eintritt.

Chlorkalium.

Normal	A	D	H	Vergiftet		A	D	H
♀ Temporaria von 53 g entblutet	29,5	54	6,5	Mit 0,18 KCl in 0,6 proz. Lösung ausgespült	nach 35 Min.	21,4	43	6,8
♂ Temporaria von 51 g nach 0,2 NaCl in die Aorta	25,7	42	7,5					
♀ Temporaria von 59 g				Nach 0,2 g KCl in die Aorta	nach 1 St.	12,7	17	7,0

Die Kalisalze sind als Muskelgifte bekannt. Um eine deutliche Muskelwirkung bei resorptiver KCl-Vergiftung (durch subkutane Injektion) herbeizuführen, müssen große Dosen KCl injiziert werden. KOBERT fand auf 0,05 g KCl subkutan die Muskelleistung kaum vermindert (wiewohl dies bereits eine tödliche Dosis ist). Bei Injektion in das Gefäßsystem wird dagegen die Muskelleistung erheblich herabgesetzt.

Bei Chlorammonium ist bei subkutaner Vergiftung (0,1 g wirkt rasch tödlich) eine deutliche Herabsetzung der Muskeltätigkeit nicht zu beobachten; bei Injektion einer großen Dosis (0,2 g) ins Gefäßsystem kommt es zu einer mäßigen Herabsetzung der Muskelleistung.

Cinchoninsulfat bewirkt in größeren Dosen (10—30 mg) eine deutliche Herabsetzung der Muskelleistung.

Oleum macidis (Muskatblütöl) wirkt in Dosen von 30 mg muskellähmend; die Wirkung tritt aber nur ganz allmählich ein.

Von den bisher aufgeführten Körpern gibt KOBERT an, daß sie die Form der Ermüdungskurve nicht ändern. An Körpern, die die Ermüdungskurve unregelmäßig machen, ähnlich wie das Blei, hat KOBERT nur zwei gefunden: das Emetin und das Kokain.

Bei subkutaner Vergiftung durch 0,01 g reines Emetin treten zwar schwere Vergiftungserscheinungen ein, aber die Muskelleistung ist bis kurz vor dem Tode intakt. Bei Injektion von 5—15 mg Emetin in das Gefäßsystem wird dagegen die Ermüdungskurve deutlich „bleiartig“. Bei genügend langer Vergiftungsdauer wird auch nach subkutaner Einführung (von 0,01 g) die TIEGELsche Kurve zur „Bleikurve“.

Die Versuche mit Kokain zeigen, daß kleine Dosen (1 mg) die Muskelleistung nicht ungünstig beeinflussen, und daß durch sie namentlich die Regelmäßigkeit der Kurve nicht gestört wird. Große Dosen (3, 4, 8, 9, 18 mg) beeinflussen entschieden die Leistungsfähigkeit der Muskeln, und zwar wird die Form der Muskelkurve bleiartig, während die Leistung der Einzelzuckung oft nicht vermindert, sondern sogar gesteigert erscheint.

Chlornatrium, weinsaures Natrium, Zinn haben nach KORERT keinen Einfluß auf die Leistungsfähigkeit der Muskeln. Insbesondere das Zinn hat im Gegensatz zum Blei, dem es sonst in seinen giftigen Eigenschaften nahesteht, selbst in sehr großen Dosen keinen Einfluß auf die Muskelsubstanz.

Die nachstehend aufgeführten Körper führen nach KOBERT eine Steigerung der Leistungsfähigkeit des Muskels herbei.

Das Kreatin wirkt nach KOBERT in Dosen von mehreren Zentigrammen entschieden muskellähmend, in Dosen von 5 mg bis 10 mg dagegen umgekehrt die Muskelarbeit verbessernd.

Versuche mit dem TIEGELschen Apparat.

	Normal			Kreatin				
	A	D	H			A	D	H
♂ Temporaria von 46 g . .	71,1	37	6,0	auf 5 mg	nach 1 Std.	82,8	42	7,8
♂ Temporaria von 48 g . .	57,3	58	5,0	auf 5 mg	nach 1 Std. 17 Min.	74,4	75	6,8
♂ Temporaria von 37 g . .	54,9	55	3,6	auf 5 mg	nach 2 Std. 55 Min.	72,0	47	7,0

Versuche am ROSENTHALschen Froschkarussell.

Normal		A	D	Kreatin		A	D
♂ Temporaria von 41,5 g		44,5	8	auf 5 mg	nach 5 Std. 3 Min.	59,6	10
					nach 5 Std. 45 Min.	36,4	7
					nach 29 Std. 3 Min.	68,0	9
					nach 30 Std. 42 Min.	78,8	14
♂ Temporaria von 6 mg .		24,4	7	auf 6 mg	nach 42 Min.	24,8	7
					nach 1 Std. 23 Min.	13,2	6
					nach 16 Std. 56 Min.	37,6	5
					nach 17 Std. 55 Min.	47,6	9
♂ Temporaria von 40 g .	um 3 Uhr 40 Min.	54,0	10				
	um 3 Uhr 53 Min.	36,1	7				
	um 4 Uhr 36 Min.	27,2	4				
	um 4 Uhr 42 Min.	54,4	13				
	um 6 Uhr 56 Min.	37,2	10				

Die Karussellversuche, die an der gleichen Extremität zu verschiedenen Zeiten wiederholt wurden, zeigen, wie die Versuche am TIEGELschen Apparat, die Zunahme der Leistung durch das Kreatin.

Sie zeigen außerdem, daß die Kreatinwirkung sich besonders durch eine schnellere Erholung nach einer geleisteten Arbeit charakterisiert. (Der normale Frosch hat, wenn er sich am Karussell müde gearbeitet hat, meist mehrere Stunden, oft sogar 1—2 Tage, zur völligen Erholung nötig.) Bei manchen Fröschen wirkte das Kreatin sehr lange nach, so daß die Hauptwirkung desselben auf den folgenden Tag fiel.

Hypoxanthin (in 2 % Na_2CO_3-Lösung gelöst) wirkt — in Dosen von ca. 10 mg — dem Kreatin qualitativ gleich, quantitativ aber etwas schwächer. Kreatin und Hypoxanthin sind in der Fleischbrühe enthalten. Die Resultate der Versuche ergeben nach KOBERT, ins Praktische übersetzt, folgendes: „Der Genuß der Fleischbrühe ist nicht, wie manche Hygieniker glauben, nur ein angenehmes Reizmittel für unser Geschmacksorgan, sondern ein wichtiges Stärkungsmittel für unsere Muskelkraft.“

Koffein.

Versuche mit dem TIEGELschen Apparat.

Normal	A	D	H	Koffein		A	D	H
♂ Esculenta von 34 g . . .	42,7	25	4,5	auf 0,3 mg	nach 3½ Std.	52,9	24	5,2
♂ Esculenta von 36 g . . .	77,9	20	5,2	auf 0,4 mg	nach 2 Std. 32 Min.	93,0	23	5,3
♂ Esculenta von 33 g . . .	29,7	35	5,7	auf 0,7 mg	nach 20 Std. 5 Min.	41,4	58	6,5
♂ Esculenta von 27 g . . .	19,8	37	5,8	auf 0,8 mg	nach 21 Std. 15 Min.	23,9	40	6,4

Versuche am ROSENTHALschen Froschkarussell.

Normal	A	D	Koffein		A	D
♂ Temporaria von 36 g	40,2	6	auf 0,5 mg	nach 5 Std. 5 Min.	45,6	7
				„ 29 „ 1 „	61,2	9
♀ Temporaria von 61 g	76,4	10	auf 0,6 mg	„ 5 „ 50 „	78,0	17
				„ 24 „ 12 „	147,2	55

Ein ganzes Milligramm Koffein setzt die Leistungsfähigkeit der Muskeln des Frosches herab. Greift man die Dosis noch höher, so sieht man, wie der Muskel allmählich seine Elastizität verliert. Die TIEGELsche Kurve verändert sich dabei in der Weise, daß die unteren Endpunkte der aufgezeichneten Hubhöhen in die Höhe rücken, während die oberen Endpunkte nach unten rücken. In kleinen Dosen dagegen, 0,3—0,8 mg, bewirkt das Koffein Steigerung der Muskelarbeit.

Die Steigerung der Leistungsfähigkeit des Muskels tritt meist schnell ein und hält ziemlich lange an und ist der durch Kreatin erzielten sehr ähnlich. „Es muß daher als rationell angesehen werden, daß Menschen, welche Muskelarbeit zu leisten haben, nicht nur Fleischbrühe, sondern auch Kaffee zu sich nehmen.“

Glykogen.

Versuche mit dem TIEGELschen Apparat.

Normal	A	D	H	Glykogen		A	D	H
♂ Temporaria von 46 g . .	53,9	24	3,0	auf 28 mg	nach 33 Min.	110,3	34	4,9
♀ Temporaria von 65 g . .	83,4	26	5,1	auf 40 mg	nach 3 Std. 45 Min.	95,1	30	4,9

Versuche am ROSENTHALschen Froschkarussel.

Normal	A	D	Glykogen		A	D
♂ Temporaria von 47 g	37,6	8	auf 15 mg	nach 17 Std. 29 Min.	117,6	39
♂ Temporaria von 37 g	60,8	7	auf 15 mg	„ 16 „ 5 „	72,8	10

Weinsaures Eisenoxydnatron.

Das Eisen setzt nach MEYER und WILLIAMS bei Einführung in das Blut die Erregbarkeit des Muskels herab. Nach den Versuchen KOBERTS wirken beim Frosch 33 mg Fe_2O_3 vom Blute aus tödlich und schwächen dabei zugleich die Muskelleistung. 33 mg Fe_2O_3, subkutan eingeführt, wirken eher schädlich als nützlich. Kleinere Dosen steigern dagegen die Muskelleistung.

Normal	A	D	H	Eisen		A	D	H
♂ Temporaria von 48 g . .	43,9	42	6,3	auf 10 mg intravenös	nach 40 Min.	55,6	47	7,0
♂ Temporaria von 45 g . .	59,4	16	4,3	auf 12 mg subkutan	nach 19 Std. 24 Min.	83,3	18	6,0

Alkohol.

Der Alkohol wurde in starker Verdünnung in Dosen von 0,1—0,3 g eingespritzt. 0,3 g setzen die Muskelleistung stark herab. Mit den kleineren Dosen erhielt KOBERT sechsmal „positives“, zweimal „negatives“ Resultat. Hieraus ist „zum mindesten zu schließen, daß der Alkohol in kleinen und mittelgroßen Dosen die Muskeltätigkeit nicht beeinträchtigt“.

	Normal			Alkohol				
	A	D	H			A	D	H
♂ Esculenta von 28 g . .	23,2	35	7,0	auf 0,1 ccm	nach 3 Std. 45 Min.	26,3	38	5,6
♂ Esculenta von 23 g . .	18,5	33	6,6	auf 0,2 ccm (tiefe Narkose)	nach 40 Min.	19,2	36	5,5
♂ Esculenta von 26 g . .	22,8	41	6,3	auf 0,2 ccm (tiefe Narkose)	nach 45 Min.	27,4	45	6,8

Physostigminum salicylicum.

Große Dosen von Physostigmin (0,02 g subkutan) schädigen die Muskelleistung. Kleine Dosen (1,5—3 mg) ergeben dagegen bei der Prüfung mit dem ROSENTHALschen Froschkarussell Vermehrung der Muskelarbeit. (Physostigmin steigert nach HARNACK und WITKOWSKI die Erregbarkeit des Muskels.)

	Normal		Physostigmin			
	A	D			A	D
♂ Temporaria von 35 g . .	38,4	8	auf 1 mg	nach 4 Std. 35 Min.	52,8	7
				nach 29 Std. 38 Min.	76,6	18
♂ Esculenta von 43 g . .	12,8	5	auf 1,8 mg	nach 8 Std. 16 Min.	14,0	6
				nach 47 Std. 31 Min.	20,4	7
♂ Temporaria von 37 g . .	32,8	9	auf 3,5 mg	nach 1 Std. 7 Min.	44,8	8
				nach 16 Std. 46 Min.	56,4	9
				nach 28 Std. 35 Min.	70,1	9

Untersuchungen, die sich mit der Wirkung von Alkaloiden auf den Muskel befassen, sind von zahlreichen Autoren ausgeführt worden. Wir erwähnten bereits die Untersuchung des Aphomorphins durch HARNACK. Dieser Forscher hat auch die Wirkung des Physostigmins auf den Muskel untersucht[82]). An dem Physostigmin-vergifteten Frosch ließ sich bei oberflächlicher Betrachtung kaum eine Veränderung des Verhaltens des Muskels wahrnehmen; nur waren bisweilen schwache fibrilläre Zuckungen an den Muskeln verschiedener Körpergegenden nach der Vergiftung mit Physostigmin zu beobachten. Die Zuckungskurve des physostigminisierten Muskels unterschied sich nur wenig von der des normalen; nur erschien der absteigende Schenkel etwas verlängert. Es zeigte sich ferner, daß man die Physostigminlösung direkt auf den Muskel applizieren kann, ohne daß derselbe dadurch früher abstirbt als ein unvergifteter Muskel. Bei Prüfung der Anspruchsfähigkeit für elektrische Reize zeigte sich aber, daß die Erregbarkeit des Muskels durch Physostigmindarreichung ganz erheblich gesteigert wird; der Muskel

zuckte (bei direkter Muskelreizung) bei weit größerem Rollenabstand als der normale Muskel. Diese Erscheinung tritt auch am kuraresierten Tiere ein, folglich ist die Wirkung auf die Muskelsubstanz selbst gerichtet.

Eine größere Anzahl von Versuchen über die Wirkung der Alkaloide (und anderer Substanzen) haben WEYLANDT[83] (unter BUCHHEIM) sowie BUCHHEIM und EISENMENGER[78]) ausgeführt. Sie teilen die untersuchten Körper in zwei Gruppen. Zu der ersten rechnen sie den Brechweinstein, die Galle und das Saponin, die Kalisalze und das Sanguinarin. Diese Körper heben, in großen Dosen eingespritzt oder direkt einwirkend, die Kontraktilität der Froschmuskeln auf; dabei zeigt aber die Muskelzuckung, solange sie überhaupt noch durch elektrische Reize hervorgerufen werden kann, stets dieselbe Form wie beim gesunden Muskel. — Bei der anderen Reihe der untersuchten Körper: Upas Antiar, Koffein, Theobromin, Kokain, Chloroform, Konvallamarin, Digitalin, Chinin, Napellin, Veratrin, Sabadillin, Delphinin, Emetin, Akonitin ist die Muskelkurve gedehnt, d. h. die Zeit, welche die Muskelzuckung in Anspruch nimmt, verlängert. Bei einzelnen dieser Stoffe, z. B. dem Napellin, Chinin, Digitalin, Konvallamarin, Kokain, Theobromin, Koffein, Upas Antiar beträgt diese Zeit nur etwa das Doppelte bis Dreifache der normalen; bei dem Veratrin und verwandten Alkaloiden (Delphinin, Akonitin, Sabadillin, sowie bei Emetin) kann der Verlauf einer einzelnen Zuckung mehr als das Hundertfache von der Zeit einer normalen Zuckung währen.

Dem gegenüber betont aber BÖHM[84]), daß er weder mit Delphinin noch Akonitin, Sabadillin oder Emetin eine Verlängerung der Muskelkurve erhalten habe (wohl aber zuweilen eine solche bei unvergifteten Fröschen, deren Nervi ischiadici einige Zeit vorher durchschnitten waren). Nur das Veratrin läßt stets eine auffallende Veränderung der Muskelkurve erkennen (s. später).

Die Wirkung des Colchicins und Oxydicolchicins auf den Muskel untersuchte JAKOBY[85]). Nach Gaben von 40—45 mg reinen Colchicins zeigten die von Fröschen im Verlauf mehrerer Stunden aufgenommenen Muskelkurven nichts Abnormes. Auf 10—15 mg Oxydicolchicin erhielt dagegen JAKOBY Muskelkurven, die den nach Veratrin auftretenden (s. später) auffallend ähnlich waren. Die Kurve zeigt ein einem Kontrakturzustande entsprechendes, ganz allmähliches Absinken sowie eine im aufsteigenden Teil befindliche Zacke; außerdem findet man nicht selten vor diesem Hauptteil der Kurve noch eine nahezu unabhängig von ihr dastehende, steil ansteigende und abfallende Zuckungslinie. Die betreffende Kurve wurde bei direkter Muskelreizung auch am kuraresierten Muskel erhalten; es handelt sich also (wie beim Veratrin) um Wirkung auf die Muskelsubstanz selbst. — Das Oxydicolchicin erhöht ferner die Ermüdbarkeit des Muskels in höchst auffälliger Weise. Wenn man mehrere Reize hintereinander in Zwischenzeiten von 1 Sekunde appliziert, so sinkt bereits nach der 5. Kontraktion die Zuckungshöhe auf die Hälfte der ersten Zuckung herab, um sich dann auf dieser Höhe konstant zu erhalten. Ist dem Muskel aber dann eine Ruhepause von einer Minute gegönnt worden, so ist er wieder imstande, eine Zuckung von normaler Höhe auszuführen.

Gelegentlich einer Untersuchung von Papaverazeen-Alkaloiden hat H. Meyer auch die Wirkung dieser Körper auf den Muskel geprüft[86]. Chelidoninum sulfuricum, in 1 % Lösung einem Frosch unter die Haut gespritzt, macht die direkt betroffenen Muskeln rasch erstarren. Bei resorptiver Vergiftung (0,04 g vom Magen aus) zeigen die Muskeln ebenfalls eine Herabsetzung ihrer Leistungsfähigkeit. — α-Homochelidoninum sulfuricum macht ebenfalls die Muskeln rasch erstarren; bei resorptiver Vergiftung (0,01 g subkutan) zeigt der Muskel bei (direkter) tetanisierender Reizung keinen Tetanus, sondern klonische und fibrilläre, rasch abnehmende Zuckungen. — β-Homochelidoninum sulfuricum setzt (zu 0,02 g in den Magen) die Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit der Muskelsubstanz deutlich herab: die rasche Erschöpfung läßt den Muskel zu keinem Tetanus kommen; selbst auf sehr starke elektrische Reizung erfolgen nur zuckende, zappelnde Bewegungen der Glieder. Bei direkter Applikation werden die Muskeln rasch starr und unerregbar. — Sanguinarinum hydrochloricum lähmt in 0,5—1 % Lösung rasch direkt betroffene Muskeln. Bei resorptiver Vergiftung bemerkt man zunächst keine Veränderung der Reizbarkeit und Leistungsfähigkeit der quergestreiften Muskeln; auch wenn bereits das Rückenmark vollständig gelähmt ist, zeigen die Muskeln und motorischen Nerven meist noch normales Verhalten. Nach längerer Zeit aber (2—6 Stunden nach Beginn der Vergiftung — je nach der Außentemperatur) fangen die Muskeln an, weniger reizbar und stärker erschöpfbar zu werden, so daß es dann bei Reizung mit tetanisierenden Strömen (indirekt wie direkt) nicht mehr zu kontinuierlichem Tetanus kommt, nach öfter wiederholten Reizungen die Zuckungen sogar ganz ausbleiben. — Chelerythrinum hydrochloricum macht die betroffenen Muskeln fast augenblicklich starr, hart und von gelbem Farbstoff durchtränkt. (Über resorptive Wirkung auf den Muskel fehlen nähere Angaben.)

Der Wirkung des Chelidonins, α- und β-Homochelidonins sehr ähnlich ist die Wirkung des Opiumalkaloids Protopin, das von v. Engel untersucht wurde[87]. Die Leistungsfähigkeit der Muskeln wird (auf Dosen von 0,005 g) stark herabgesetzt. Bei Reizung mit tetanisierenden Strömen ist zwar die Hubhöhe zunächst annähernd dieselbe wie beim normalen Muskel, aber es kommt zu keinem andauernden Tetanus, sondern zu einer Reihe von stoßweise aufeinanderfolgenden, an Stärke rasch abnehmenden Einzelkontraktionen.

Als ein muskellähmendes Gift stellt nach den Untersuchungen von Handmann[88] das Kosotoxin sich dar. Das Kosotoxin bewirkt (zu 2 mg) am Frosche allgemeine Lähmung. Diese ist hauptsächlich durch kurareartige Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen bedingt; aber auch der Muskel selbst zeigt herabgesetzte Erregbarkeit. Die zunächst noch, wenn auch sehr abgeschwächt erhaltene Erregbarkeit der Muskeln für direkte Reize nimmt nach dem Tode sehr schnell und gleichmäßig ab. Auch bei sorgfältiger Aufbewahrung der zur Untersuchung benutzten Extremität ist die Erregbarkeit nach zwei Stunden völlig erloschen. Die hinteren Extremitäten werden rascher gelähmt als die vorderen. Zuweilen zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen rechter und linker Extremität. Die verschiedenen Muskelgruppen ein und derselben Hinterextremität verhalten sich verschieden: die Extensionsbewegungen der Hinterbeine erhalten sich viel länger als die Flexions- und Adduktionsbewegungen. Durch schonende Bloßlegung und sorgfältige

Prüfung der einzelnen Muskeln wurde festgestellt, daß bestimmte Muskeln, nämlich die Musculi adductor longus, sartorius und biceps sich stets als vollkommen unerregbar erwiesen, auch wenn die Reizung sofort nach der allgemeinen Lähmung mit den stärksten Strömen vorgenommen wurde. Am leichtesten erregbar zeigten sich die Extensoren (die Musculi rectus internus major und minor und semimembranosus); erheblich schwächer reagierte der Triceps und vor allem der Musculus adductor magnus.

Die Muskeln des Unterschenkels zeigten sich im allgemeinen stärker gelähmt als die Oberschenkelmuskeln; am besten reagierte unter ihnen meist noch der Musculus gastrocnemius.

Versuche am in verdünnte Kosotoxinlösung versenkten Froschmuskel ergaben, daß ein Effekt immer erst nach längerer Einwirkung zu erkennen ist. Das Endresultat ist völlige Muskellähmung. Die Elastizität des Muskels bleibt dabei vollkommen erhalten.

Am resorptiv vergifteten Tiere zeigte der Muskel Änderungen seiner Tätigkeit erst, nachdem die allgemeine Lähmung schon ziemlich vorgeschritten war. Das Latenzstadium war dann verlängert; das Ansteigen erfolgte allmählicher, und es wurde eine geringere Hubhöhe erreicht. Bei Ermüdungsversuchen zeigte sich Herabsetzung der Leistungsfähigkeit: 300—500 Induktionsschläge (in Intervallen von 2 Sekunden) genügten, um den Muskel völlig zu ermüden. Dieser Zustand war aber zunächst nur vorübergehend; nach 5—10 Minuten Pause gelang es stets, eine neue, allerdings erheblich niedrigere und kürzere Ermüdungsreihe zu erzielen.

Die Einwirkung von Schlangengift auf den Muskel prüfte Vollmer[89]). Er fand die Reizbarkeit der Muskelsubstanz beim Frosche bei direkter Einwirkung von Kobragift wie nach Vergiftung durch das Blut herabgesetzt. In letzterem Falle trat die Erregbarkeitsabnahme allmählich, aber sicher ein.

Vollmer verglich dann die Wirkung des Kobragiftes und des Klapperschlangengiftes. Der mit Kobragift behandelte Muskel zieht sich (trotz ziemlich großer Verdünnung des Mittels) allmählich immer mehr zusammen und mißt nach 1 Stunde nur noch zwei Drittel seiner ursprünglichen Länge; gleichzeitig ist er vollkommen unerregbar, fest und hart geworden. Der in Klapperschlangengift gelegte Muskel büßte weder an Reizbarkeit noch an Konsistenz irgend etwas ein.

Über den Einfluß des Kurare auf die quergestreifte Muskulatur des Frosches hat Overend im Schmiedebergschen Institut Untersuchungen angestellt[90]).

Das Kurare besitzt nach Overend einen deutlichen Einfluß auf die Elastizität des Froschmuskels. Der kuraresierte ruhende Muskel zeigt weit stärkere Dehnbarkeit als der unvergiftete ruhende Muskel. Dies ergibt sich aus der nebenstehenden, von Overend mitgeteilten Kurve (s. Fig. 77). Noch ausgesprochener ist die Steigerung der Dehnbarkeit beim tetanisierten Muskel. Die Muskeln wurden bei 5 g Anfangsbelastung tetanisiert, und dann, nachdem die definitive Höhe der Verkürzung markiert war, während des Tetanus mit 50 g vorsichtig weiter belastet. Der kuraresierte Muskel zeigte hierbei eine doppelt so starke Verlängerung wie der normale.

Die Form der Zuckungskurve wird nach OVEREND durch Kurare verändert. Es tritt eine Verlängerung der Kurve ein, welche bei minimalen und übermaximalen Reizen so beträchtlich ist, daß die Kurve die doppelte Länge der normalen erreicht, während bei maximalen Schlägen die Verlängerung geringer, aber doch stets ausgesprochen ist. Die Verlängerung macht sich sowohl im aufsteigenden wie im absteigenden Teil, an letzterem jedoch in hervorragenderem Maße geltend. — Die Höhe der Kurve ist bei minimalen und maximalen Reizen beträchtlich herabgesetzt, während sie bei übermaximalen nahezu ihre normale Größe erreicht.

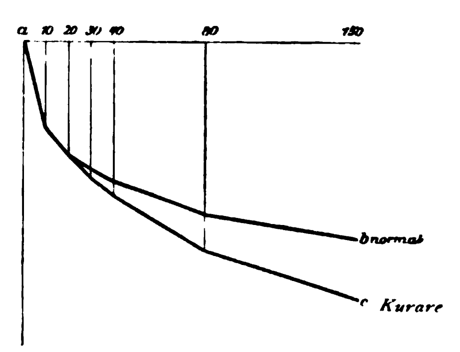


Fig. 77. Dehnungskurve des normalen und des kuraresierten Muskels.

OVEREND prüfte weiter die absolute Kraft des durch einen Öffnungsinduktionsschlag gereizten blutdurchströmten Musculus gastrocnemius unter dem Einfluß von Kurare.

I. Normaler Gastrocnemius.

Bei	Anfangsspannung	5 g	Rollenabstand	12 cm	absolute Kraft	193 g
„	„	10 „	„	12 „	„ „	242 „
„	„	10 „	„	8 „	„ „	275 „

Subkutane Injektion von drei Tropfen 2% Kurarelösung; nach 20 Minuten vollständige Lähmung.

Gelähmter Gastrocnemius.

Bei	Anfangsspannung	5 g	Rollenabstand	12 cm	absolute Kraft	32 g
„	„	5 g	„	8 cm	„ „	105 g
„	„	10 g	„	12 cm	„ „	52 g
„	„	10 g	„	8 cm	„ „	130 g
„	„	20 g	„	12 cm	„ „	100 g
„	„	20 g	„	8 cm	„ „	170 g

II. Normaler Gastrocnemius.

Bei	Anfangsspannung	5 g	Rollenabstand	12 cm	absolute Kraft	285 g
„	„	5 g	„	8 cm	„ „	360 g

Nach Kuraresierung:

Bei	Anfangsspannung	5 g	Rollenabstand	8 cm	absolute Kraft	51 g
„	„	10 g	„	8 cm	„ „	80 g
„	„	20 g	„	8 cm	„ „	150 g

III. Versuch an einem Frosch, bei dem durch Exzision eines Stückes des Nervus ischiadicus die nervösen motorischen Apparate des Muskels zur Degeneration gebracht waren (16 Tage nach der Exzision zeigte sich Myelinzerbröckelung an den Nerven, Kernvermehrung an den Muskelzellen).

Unvergifteter Gastrocnemius.

Bei	Anfangsspannung	5 g	Rollenabstand	12 cm	absolute Kraft	18 g
„	„	5 g	„	8 cm	„ „	42 g
„	„	10 g	„	12 cm	„ „	30 g
„	„	10 g	„	8 cm	„ „	60 g
„	„	20 g	„	12 cm	„ „	65 g
„	„	20 g	„	8 cm	„ „	100 g

Nach Kuraresierung:

Bei Anfangsspannung	5 g	Rollenabstand	12 cm	absolute Kraft	15 g
„ „	5 g	„	8 cm	„ „	35 g
„ „	10 g	„	12 cm	„ „	26 g
„ „	10 g	„	8 cm	„ „	52 g
„ „	20 g	„	12 cm	„ „	42 g
„ „	20 g	„	8 cm	„ „	75 g

Dieser letzte Versuch soll beweisen, daß die Herabsetzung der absoluten Kraft der Wirkung des Kurare auf die Muskelsubstanz selbst zuzuschreiben ist.

Santesson hat im Schmiedebergschen Institute den Einfluß von Chinin (und verwandten Körpern) auf die Leistungsfähigkeit der Froschmuskeln untersucht[91].) Zu den Versuchen diente der blutdurchströmte, in Verbindung mit dem Tier belassene Gastrocnemius.

Der auf einem Brett befestigte Frosch wurde senkrecht über den Muskelschreiber gebracht, das Femurende durch eine starke Nadel an dem Brett fixiert, die abgelöste Achillessehne mit dem 15 cm langen Muskelhebel verbunden (1,5 cm von der Hebelachse entfernt: Vergrößerung also 10fach). Als Reiz diente ein Öffnungsinduktionsschlag maximaler Reizstärke (Rollenabstand = 0), der durch den Muskel geschickt wurde. Es wurde Überlastungsanordnung angewendet: der Muskel wurde so befestigt, daß, wenn er eine gewisse geringe Spannung hatte, der Hebel eben an seiner Stütze anlehnte. Von dem Angriffspunkt des Muskels hing ein Faden herunter, an dem Gewichte angebracht wurden. In den Faden war ein dünner Kautschukstrang eingeschaltet, welcher vom Gewicht gedehnt wurde; nachher wurde der Faden zwischen dem Kautschukstrange und dem Gewichte mittels einer Klemme unverrückbar fixiert. Wenn jetzt der Muskel den Hebel hob, wurde der Kautschukstrang gedehnt, die Spannung stieg während der Zuckung; der Muskel hatte aber eine sehr kleine Masse zu bewegen, so daß eine Schleuderung des Hebels ausgeschlossen war. Als Anfangsspannung diente stets das Gewicht des Hebels mit Kautschukstrang, des Fadens und Hakens, an dem das Gewicht befestigt war; diese Teile entsprachen einer Belastung von ca. 20 g am Angriffspunkte des Muskels. Eine Zuckung mit nur dieser Minimalbelastung und unten fixiertem Faden wurde im Anfang und am Ende jeder Arbeitsreihe ausgeführt, dazwischen wurden 50, 80, 125, 175, 205, 250, 300 etc. Gramm als Überlastungen angebracht, und die Reizung bis zur Minimalzuckung fortgesetzt, wodurch ein Maß der absoluten Kraft des Muskels bei 20 g Anfangsspannung erhalten wurde. — Nachdem in dieser Weise eine Zuckungsreihe aufgezeichnet war, wurde der Frosch losgemacht, die Lösung der zu prüfenden Substanz in den Bauchlymphsack injiziert und das Tier etwa $1-1^1/_2$ Std. in die feuchte Kammer gelegt. Nach Ablauf dieser Zeit wurde die Achillessehne des anderen Beines präpariert, der Frosch wieder aufgespannt und eine Arbeitsreihe mit dem zweiten, jetzt vergifteten Gastrocnemius ausgeführt. Gewöhnlich wurde auch der vor der Vergiftung benutzte Muskel nochmals geprüft und so mehrere Bestimmungen zu verschiedenen Zeiten nach der Vergiftung ausgeführt. — Bei einigen Versuchen wurde unmittelbar vor der Vergiftung der eine Oberschenkel fest unterbunden und die Weichteile unterhalb der Ligatur durchschnitten, der Gastrocnemius dieses Beines also von der Zirkulation ausgeschlossen und vor Vergiftung geschützt. Nach

der Injektion wurden dann Zuckungsreihen mit diesem blutleeren, unvergifteten Muskel zum Vergleich mit dem anderen, vergifteten ausgeführt.

SANTESSON führte zunächst einige wichtige Kontrollversuche aus. Rana temporaria, Nackenstich, linker Gastrocnemius präpariert.

Belastung	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum (= 20 g)	1,89	—	
50 g	1,40	105,0	
80 g	1,19	125,0	
125 g	0,79	118,6	
175 g	0,36	72,0	
205 g	0,18	41,0	
250 g	0	0	
Minimum	2,39	59,8	521,8

Unterbindung des linken Oberschenkels. Injektion von 1 ccm 0,7% NaCl-Lösung in Bauchlymphsack.

Rechter Gastrocnemius (3 Std. 23 Min. nach Beginn des Versuches).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	1,50	—	
50	1,27	95,3	
80	0,90	94,5	
125	0,43	63,7	
175	0,09	18,0	
205	0	0	
Minimum	1,97	43,3	320,8

Linker Gastrocnemius (3 Std. 58 Min. nach Beginn des Versuches).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	1,6	40,0	
50	0,95	71,3	
80	0,73	75,3	
125	0,3	45,0	
175	0	0	
Minimum	1,52	—	231,6

Rechter Gastrocnemius (5 Std. 33 Min. nach Beginn des Versuches).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	1,4	35,0	
50	0,72	54,0	
80	0,6	63,0	
125	0,3	45,0	
175	0	0	
Minimum	1,27	—	197,0

Linker Gastrocnemius (6 Std. 8 Min. nach Beginn des Versuches)

Belastung in g	Zuckungshöhe in gmm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	1,4	35,0	
50	0,8	60,0	
80	0,59	62,0	
125	0,26	39,0	
175	0	0	
Minimum	1,35	—	196,0

Der Versuch zeigt, daß die Leistungsfähigkeit der Muskeln bei Injektion indifferenter Kochsalzlösung mit der Zeit allmählich herabgeht,

und daß dabei zuletzt der blutdurchströmte und der blutleere Muskel dieselbe Arbeit leisten.

Milchsaures Natrium.

Rana temporaria; Nackenstich. Linker Gastrocnemius.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,5	62,5	
50	2,1	157,5	
80	1,7	178,3	
125	1,14	171,0	
175	0,83	166,0	
205	0,7	161,0	
250	0,52	143,0	
300	0,15	48,8	
330	0	9	
Minimum	2,5	—	1088,1

Linker Oberschenkel unterbunden; Injektion von 0,04 g Natrium lacticum.

Rechter Gastrocnemius (1 Std. 45 Min. nach der Injektion).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	1,39	34,8	
50	0,65	48,8	
80	0,23	24,2	
125	0	0	
Minimum	1,1	—	107,8

Linker Gastrocnemius (2 Std. 15 Min. nach der Injektion).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	1,61	—	
50	0,98	73,5	
80	0,67	70,4	
125	0,28	42,0	
175	0	0	
Minimum	1,74	43,5	229,4

Erneute Injektion von 0,04 g Natrium lacticum (2 Std. 45 Min. nach der ersten Injektion).

Rechter Gastrocnemius (1 Std. 20 Min. nach der zweiten Injektion).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	0,65	—	
50	0,13	9,8	
80	0,08	8,4	
125	0	0	
Minimum	0,74	18,5	36,7

Linker Gastrocnemius (1 Std. 58 Min. nach der zweiten Injektion).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	1,42	35,5	
50	0,99	71,3	
80	0,71	74,6	
125	0,3	45,0	
175	0	0	
Minimum	1,36	—	226,4

Das milchsaure Natrium setzt also die Muskelarbeit stark herab, dem blutdurchströmten unvergifteten Muskel gegenüber bis auf $^1/_{10}$, dem blutleeren unvergifteten Muskel gegenüber bis auf die Hälfte nach der ersten Injektion, auf $^1/_6$ nach der zweiten Injektion.

Chininum hydrochloricum.

I. Rana esculenta; Nackenstich. Linker Gastrocnemius.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,8	—	
50	2,35	176,3	
80	1,9	199,5	
125	1,56	234,0	
175	1,4	280,0	
205	1,2	276,0	
250	1,1	**302,5**	
300	0,63	204,8	
350	0,36	135,0	
400	0,06	25,5	
Minimum	2,96	74,0	**1907,6**

Injektion von 0,02 Chininum hydrochloricum.
Linker Gastrocnemius (2 Std. 15 Min. nach der Injektion).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	3,89	97,3	
50	2,99	224,3	
80	2,7	283,5	
125	2,33	349,7	
175	2,0	**400**	
205	1,72	395,6	
250	1,4	385,0	
300	1,15	373,8	
350	0,92	345,0	
400	0,77	327,3	
450	0,6	285,0	
500	0,34	178,5	
550	0,25	143,8	
610	0,1	64,0	
Minimum	3,74	—	**3852,8**

II. Rana temporaria; Nackenstich. Linker Gastrocnemius.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,5	62,5	
50	1,99	149,3	
80	1,8	**189,0**	
125	1,18	177,0	
175	0,8	160,0	
205	0,62	142,6	
250	0,35	96,3	
300	0	0	
Minimum	2,21	—	**976,7**

Linker Oberschenkel unterbunden; 0,02 g Chininum hydrochloricum injiziert.

Rechter Gastrocnemius (2 Std. 57 Min. nach der Injektion).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,7	—	
50	2,23	167,3	
80	2,0	210,0	
125	1,49	233,6	

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
175	1,2	**240,0**	
205	0,85	195,5	
250	0,6	165,0	
300	0,3	97,5	
330	0,15	53,5	
380	0	0	
Minimum	2,75	68,8	**1421,0**

Linker Gastrocnemius (2 Std. 50 Min. nach der Injektion).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,06	—	
50	1,36	102,0	
80	1,1	115,5	
125	0,78	**117,0**	
175	0,5	100,0	
205	0,3	69,0	
250	0	0	
Minimum	2,07	51,8	**555,3**

Rechter Gastrocnemius (3 Std. 15 Min. nach der Injektion).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	3,12	—	
50	2,55	191,3	
80	2,29	240,5	
125	1,8	270,0	
175	1,37	**274,1**	
205	1,1	253,0	
250	0,76	209,0	
300	0,24	78,0	
330	0	0	
Minimum	3,18	79,5	**1595,4**

Bei Tetanisierung entwickelt der rechte, vergiftete Gastrocnemius eine bedeutende Kraft, hält ziemlich lange 250 g in die Höhe, wird allmählich erschöpft, kontrahiert sich aber dabei ad maximum und bleibt in diesem Zustande, fest und starr.

Der linke, unvergiftete, blutleere Muskel hebt bei Tetanus nur kurze Zeit 250 g kaum um die Hälfte so hoch wie der rechte, ist sehr bald ermüdet, zeigt aber weder Kontraktur noch Starre. Bei dem Versuch, eine Elastizitätskurve zu zeichnen, riß der chininstarre Muskel schon bei einer Spannung von 300—400 g in der Muskulatur durch. Der nicht vergiftete Muskel gab mehrere gleichmäßige Kurven von normaler Gestalt, zuletzt wurde die Achillessehne abgerissen, ohne daß die Muskulatur verletzt wurde (die Spannung hierbei war über 1 kg).

III. Rana temporaria; Nackenstich. Rechter Gastrocnemius.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,3	—	
50	1,7	127,5	
80	1,38	**144,9**	
125	0,91	136,5	
175	0,7	140,0	
205	0,61	140,4	
250	0,2	55,0	
300	0	0	
Minimum	2,6	65,0	**808,4**

Linker Gastrocnemius unterbunden. Injektion von 0,02 g Chininum lacticum.

Rechter Gastrocnemius (3 Std. 5 Min. nach der Injektion).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	4,0	100,0	
50	3,46	259,5	
80	2,94	308,7	
125	2,33	349,6	
175	1,76	352,0	
205	1,5	345,0	
250	1,3	357,5	
300	0,93	302,3	
350	0,7	262,5	
400	0,6	255,0	
450	0,15	71,3	
500	0	0	
Minimum	4,0	—	2963,4

Linker Gastrocnemius (4 Std. 40 Min. nach der Injektion).

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	1,9	47,5	
50	1,39	104,3	
80	1,08	113,4	
125	0,7	105,0	
175	0,37	74,0	
205	0,16	36,8	
250	0	0	
Minimum	1,76	—	481,0

Wie die Versuche zeigen, ruft das Chinin eine sehr bedeutende Steigerung der Leistungsfähigkeit des Muskels (bei Einzelreizung durch Induktionsschläge) hervor. Die absolute Kraft des Muskels ist gesteigert (um 80—200 g). Die Belastung, bei welcher das Arbeitsmaximum ausgeführt wird, ist nach der Vergiftung um ca. 100 g größer als vor derselben. Das Arbeitsmaximum selbst (die größte, bei einer einzelnen Zuckung ausgeführte Arbeit) ist bedeutend erhöht (um 33—250 Proz.).

Über den zeitlichen Verlauf der Giftwirkung auf die Leistungsfähigkeit der Muskeln gibt nachstehender Versuch Auskunft:

Rana temporaria; Nackenstich. Injektion von 0,01 g Chininum hydrochloricum.

Linker Gastrocnemius, unmittelbar nach der Injektion.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,3	—	
100	1,06	132,5	
200	0,35	78,8	
Minimum	2,5	62,5	273,8

1 Std. 43 Min. nach der Injektion.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,71	—	
100	1,5	187,5	
200	1,0	225,0	
305	0,6	198,0	
Minimum	3,08	77,0	489,5

3 Std. 25 Min. nach der Injektion.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,8	—	
100	1,76	230,0	
200	1,05	236,3	
305	0,77	254,2	
Minimum	3,11	77,8	544,1

5 Std. nach der Injektion.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	3,18	—	
100	2,0	250,0	
200	1,05	236,3	
255	0,87	243,6	
305	0,42	138,6	
Minimum	3,21	80,3	566,6

6 Std. 13 Min. nach der Injektion.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,67	—	
100	1,52	190,0	
200	0,75	168.8	
305	0,27	89,1	
Minimum	2.9	72,5	431,3

7 Std. 35 Min. nach der Injektion.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
Minimum	2,76	69,0	
100	1,6	200,0	
200	0,91	204,8	
305	0,3	99,0	
Minimum	2,66	—	473,8

Hiernach beginnt die Arbeitsfähigkeit des Muskels schon etwa eine Stunde nach der Vergiftung sich zu erhöhen, steigt zuerst (in der zweiten Stunde) sehr schnell, dann allmählich langsamer an, erreicht in der vierten bis fünften Stunde ein Maximum und sinkt dann sehr langsam herab.

Die Dosis von 0,02 g Chininum hydrochloricum bringt lokal wie resorptiv schwere toxische Störungen hervor. 1 $^0/_0$ Lösung macht an der Injektionsstelle die Muskeln grauweiß, derb, brüchig, unelastisch, unerregbar (totenstarr). (Die Allgemeinwirkungen erstreckten sich namentlich auf Herz und Zentralnervensystem. Die Herzaktion war abgeschwächt; zuweilen stand am Ende des Versuches das Herz in Diastole still. Das Rückenmark war vollständig gelähmt, die Reflexe aufgehoben; bei Zerstörung des Rückenmarks traten keine Krämpfe hervor.) Dosen von 10 mg und darunter lassen das Herz und Rückenmark intakt. 5 mg Chininum hydrochloricum erhöhen die Muskelarbeit noch um das $2^1/_2$ fache, 1,5 mg um 4,5 Proz.

Um zu entscheiden, ob das Chinin auf die Muskelsubstanz selbst direkt einwirke oder mittelbar durch Einfluß auf die nervösen Apparate, stellte SANTESSON Versuche an kuraresierten Fröschen an. Diese Versuche ergaben, daß auch am kuraresierten Muskel die Leistungsfähigkeit durch Chinin außerordentlich gesteigert wird.

SANTESSON führte ferner Versuche mit einigen anderen Chininalkaloiden, sowie mit Antipyrin aus.

Salzsaures Cinchonin; Rana esculenta; 0,02 g subkutan injiziert.

Normaler Gastrocnemius: absolute Kraft = 400 g; größte Leistung einer Einzelzuckung = 242,1 gmm (bei 175 g Belastung); Totalarbeit = 1570,7 gmm.

Derselbe Gastrocnemius, 2 Std. 30 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 450 g; größte Einzelleistung 306,0 gmm (bei 250 g); Totalarbeit = 2055,4 gmm.

Derselbe Gastrocnemius, 5 Std. 10 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 500 g; größte Einzelleistung = 376,0 gmm (bei 175 g); Totalarbeit = 2914,1 gmm.

Salzsaures Cinchonidin; Rana esculenta; 0,015 g subkutan injiziert.

Normaler Gastrocnemius: absolute Kraft = 250 g; größte Einzelleistung = 133,5 gmm (bei 125 g); Totalarbeit = 572,1 gmm.

Derselbe Gastrocnemius, 1 Std. 22 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 300 g; größte Einzelleistung = 189,0 gmm (bei 125 g); Totalarbeit = 1148,9 gmm.

Derselbe Gastrocnemius, 5 Std. 50 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 300 g; größte Einzelleistung = 180,0 gmm (bei 125 g); Totalarbeit = 951,4 gmm.

Salzsaures Cinchonin; Rana temporaria, 0,01 g subkutan injiziert.

Normaler Gastrocnemius: absolute Kraft = 250 g; größte Einzelleistung = 140,0 gmm (bei 175 g); Totalarbeit = 665,8 gmm.

Derselbe Gastrocnemius, 2 Std. 30 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 350 gmm; größte Einzelleistung = 183,0 gmm (bei 125 g); Totalarbeit = 1100,2 gmm.

Derselbe Gastrocnemius, 5 Std. 10 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 350 g; größte Einzelleistung = 165,0 gmm (bei 125 g); Totalarbeit = 999,0 gmm.

Die aufgeführten Alkaloide greifen relativ früh und stark das Herz an. Dagegen besitzen sie, im Gegensatz zum Chinin, keine nennenswerten Lokalwirkungen. Ferner gelingt es auch bei resorptiver Vergiftung nicht, wie bei Chinin, durch Tetanisierung bei großer Belastung schließliche Muskelstarre herbeizuführen (s. Versuch II der Chininversuche).

Antipyrin. I. Rana temporaria; 0.05 g subkutan injiziert; linker Nervus ischiadicus durchschnitten.

Linker Gastrocnemius normal: absolute Kraft = 250 g; größte Einzelleistung = 130,6 gmm (bei 125 g); Totalarbeit = 545,1 gmm.

Derselbe Muskel, 2 Std. 15 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 300 g; größte Einzelleistung = 145,6 gmm (bei 125 g); Totalarbeit = 651,8 gmm.

Derselbe Muskel, 5 Std. 30 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 250 g; größte Einzelleistung = 112,4 gmm (bei 80 g); Totalarbeit = 510,1 gmm. (Herz schlaff, kontrahiert sich unvollständig, Herzschlag ziemlich frequent; Blut dunkel; bei Zerstörung des Rückenmarks keine Zuckung.)

II. Rana temporaria; 0,025 Antipyrin subkutan injiziert; linker Nervus ischiadicus durchschnitten.

Linker Gastrocnemius, normal: absolute Kraft = 300 g; größte Einzelleistung = 105,0 gmm (bei 50 g); Totalarbeit = 534,9 gmm.

Derselbe Muskel, 3 Std. 4 Min. nach der Injektion: absolute Muskelkraft = 250 g; größte Einzelleistung = 98,7 gmm (bei 80 g); Totalarbeit = 432,6 gmm.

Rechter Gastrocnemius (rechter Nervus ischiadicus durchschnitten): absolute Kraft = 300 g; größte Einzelleistung = 120,8 gmm (bei 80 g): Totalarbeit = 630,1 gmm. (Herzschlag kräftig, 52 pro Minute. Bei Zerstörung des Rückenmarks starker Krampf.)

Antipyrin übt somit einen deutlichen, wenn auch nicht bedeutenden Einfluß auf die Muskelarbeit im Sinne einer Erhöhung aus.

SANTESSON hat ferner den Froschgastrocnemius unter der Einwirkung von Chinin Ermüdungsreihen aufschreiben lassen. Der Muskel griff hierbei 3 cm von der Achse entfernt an; die Zuckungen wurden dabei fünfmal vergrößert. Der Hebel wurde nicht unterstützt, sondern der Muskel direkt von dem gerade unter dessen Angriffspunkt angehängten Gewichte belastet. Der Kautschukfaden wurde nach Dehnung mit dem Gewichte fixiert. Der Muskel wurde direkt mit maximalen Öffnungsinduktionsschlägen in Intervallen von 3 Sekunden gereizt.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß der vergiftete Muskel bei schnell aufeinanderfolgenden Reizen in den ersten Minuten bedeutend mehr leistet als der unvergiftete, daß er aber auch viel schneller ermüdet als dieser. Die totale Leistung wird dabei nach der Vergiftung viel geringer als vorher. Der einmal ermüdete vergiftete Muskel erholt sich, im Gegensatz zum ermüdeten, unvergifteten, auch im Verlaufe mehrerer Stunden nicht oder nur sehr schlecht.

Aller Wahrscheinlichkeit nach hängt die anfängliche vergrößerte Leistung des vergifteten Muskels wesentlich davon ab, daß bei gleichbleibender Kontraktionsdauer die Geschwindigkeit der Kraftentfaltung gesteigert ist. Die Zuckungskurven der vergifteten Muskeln bieten keine besonderen Eigentümlichkeiten dar; nur sind sie höher und steigen etwas steiler auf als die des unvergifteten Muskels.

Die vorstehenden Untersuchungen beziehen sich, wie eingangs betont, sämtlich auf Einzelreize. Bei tetanischer Reizung gelingt es nicht, von dem vergifteten Muskel eine größere Leistung zu erhalten. Die Tetani des vergifteten Muskels waren fast immer schon von Anfang an niedriger als diejenigen des unvergifteten; jener wurde früher ermüdet und verfiel, wenn die Vergiftung völlig entwickelt war, zuletzt in Starre (s. auch später unter Muskelstarre).

Von jeher haben die eigentümlichen Muskelwirkungen des Veratrins die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gezogen. Die eine dieser Wirkungen, und zwar die lähmende Wirkung großer Dosen, wurde zuerst von KÖLLIKER beobachtet[92]). Nach KÖLLIKER töten selbst sehr verdünnte Lösungen von Veratrin bei direkter Einwirkung rasch den Muskel. Auch bei resorptiver Vergiftung durch große Dosen werden die Muskeln gelähmt und schließlich ganz starr. Schon in der ersten Stunde sind die Muskeln deutlich weniger reizbar; in der zweiten und dritten schwindet die Reizbarkeit ganz, und in der vierten Stunde beginnt die Totenstarre, die bald allgemein wird. Die Wirkung ist auch bei kuraresierten Tieren die gleiche; daraus folgt, daß es sich um direkte Muskelwirkung handelt. Die charakteristische Verlängerung der Veratrinkurve wird von KÖLLIKER nicht direkt erwähnt; nur gelegentlich be-

merkt er in den Protokollen, daß Muskelgruppen auf Reize „in kurzen Streckkrampf geraten“.

Die eigentümliche Verlängerung der Muskelkurve durch Veratrin ist dann von v. Bezold und Hirt genauer beschrieben worden [93]). Die Muskeln werden in einen eigentümlichen Zustand versetzt, der sich darin zeigt, daß der Muskel durch jeden momentanen Reiz, der ihn selbst oder seinen Nerven trifft, zu einer lang andauernden Zusammenziehung gebracht wird, die nur sehr allmählich der Wiederausdehnung Platz macht. Wenn man Frösche mit $^1/_{20}-{}^1/_{10}$ mg Veratrin vergiftet, so erfolgt bei der Ausführung der gewöhnlichen Fortbewegungen die Streckung der Gliedmaßen rasch und leicht wie unter normalen Verhältnissen; ihre Beugung und das Anziehen an den Rumpf dagegen erfordern eine verhältnismäßig lange Zeit, so daß die Bewegungen der Tiere ungeschickt, steif und ungeordnet erscheinen. Nach Fick und Böhm [94]) kommt diese Wirkung auch am kuraresierten Muskel zustande. Jede einzelne Zuckung des Muskels ist mit einer größeren Wärmebildung, also mit einem massenhafteren Stoffumsatz als normal verbunden; es liegt nach Fick eine „Steigerung des Erregungsprozesses über das normale Maß hinaus“ vor. Fick und Böhm wiesen nach, daß die Veratrinkontraktur nicht, wie Kölliker nnd v. Bezold es angenommen hatten, einen Tetanus darstelle, indem sie zeigten, daß dieselbe am stromprüfenden Froschschenkel nicht sekundären Tetanus, sondern sekundäre Zuckung hervorruft.

Besonders deutlich zeigen sich die Veränderungen am isolierten Nervmuskelpräparat, insbesondere, wenn die Gestaltveränderungen des Muskels graphisch verzeichnet werden. Während der aufsteigende Schenkel sowie der Gipfel der Kurve keine erheblichen Veränderungen erkennen lassen, ist das Stadium der sinkenden Energie außerordentlich verlängert, und es kann sich die Erschlaffung über viele Sekunden hinziehen. Um eine, möglichst anhaltende Kontraktion zu erhalten, empfiehlt sich nach Biedermann*) die Vergiftung mit größeren Dosen; am zweckmäßigsten sei es, 6—7 Tropfen einer 1 proz. Lösung von Veratrinum aceticum in den Rückenlymphsack zu bringen und den Frosch nach spätestens 10 Minuten zu töten. Gewöhnlich genügten schon 5—7 Minuten, um das geeignete Stadium der Giftwirkung hervorzurufen. Dieses Stadium dokumentiere sich dadurch, daß die Bauchmuskeln bei mechanischer Reizung, z. B. beim Fassen mit einer Pinzette, in eine langanhaltende Kontraktion verfallen, bezw. wenn das gleiche am Sartorius (bei Herstellung des Präparates) auf Durchschneidung des Nerven eintritt. Eine der am häufigsten vorkommenden Formen der Zusammenziehung des Veratrinmuskels ist die, bei welcher der eigentlichen tonischen Dauerkontraktion eine mehr oder weniger deutlich ausgesprochene, rasch verlaufende Initialzuckung vorangeht (s. Fig. 78b). Es tritt dann im Momente der Reizung eine rasche Zusammenziehung des Muskels ad maximum ein, worauf sofort eine beträchtliche Wiederverlängerung erfolgt, der sich nun eine abermalige langsame Kontraktion anschließt, die nur ganz allmählich der Erschlaffung weicht. Andeutungen dieser eigentümlichen Verkürzungsweise werden kaum jemals vermißt. Die gleiche Kurvenform findet man auch nach vorherigem Kuraresieren. Nach Biedermann hängt möglicherweise die Erscheinung zusammen mit der von Grützner zuerst betonten Zusammensetzung des Muskels aus zwei morphologisch und funktionell verschiedenen

*) Vgl. Biedermann, Elektrophysiologie, S. 92.

Elementen, den weißen (flinken) und roten (trägen) Muskelfasern (s. unten bei Overend).

Nach Fick und Böhm sind die drei Formen der Veratrinkurve folgende: „1. Der Muskel zieht sich rasch ad maximum zusammen und dehnt sich dann sofort rasch ein klein wenig und weiterhin langsam wieder aus; das diesem Verlauf entsprechende Myogramm ist annähernd ein rechtwinkliges Dreieck, dessen Hypotenuse die Dehnungslinie, dessen eine Kathete die Zusammenziehungslinie ist (Fig. 78a). 2. Rasche Zusammenziehung ad maximum, unmittelbar darauf rasche Wiederausdehnung um ein namhaftes Stück, hierauf langsame nochmalige Zusammenziehung und langsame Dehnung (Fig. 78b). Das Myogramm gleicht einer dikroten Pulskurve. Die zweite, langsame Zusammenziehung kann die erste, rasche an Größe übertreffen, ihr gleichkommen oder hinter derselben zurückbleiben. 3. Anfangs rasche, dann langsamer werdende Zusammenziehung, hierauf mehr oder weniger langdauerndes Zusammengezogenbleiben, dann langsame Wiederausdehnung (Fig. 78c)". Zwischen diesen drei Formen kommen alle Übergänge vor. Es hänge lediglich vom Zustande des Muskels ab, ob die eine oder die andere Form der Zusammenziehung erscheine, und ein Muskel, der eine dieser Formen bei direkter Reizung zeigt, zeige stets dieselbe Form auch bei Reizung seiner Nerven.

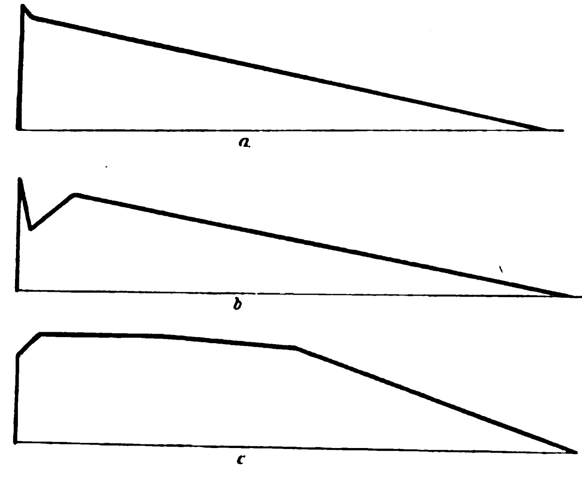


Fig. 78. Formen der Veratrinkurve.

Eine höchst merkwürdige Eigentümlichkeit des Veratrinzustandes ist nach v. Bezold folgende: Wenn man den Veratrinmuskel wiederholt Zusammenziehungen ausführen läßt, so kommt er für einige Zeit in „normalen" Zustand, so daß den folgenden Momentanreizungen nunmehr kurzdauernde Zuckungen folgen. Läßt man dann aber den Muskel ruhen, so entwickelt sich der „Veratrinzustand" wieder.

Fick und Böhm machen noch folgende Bemerkung: Wenn man alle halbe Sekunden den Muskel oder den zugehörigen Nerven von einem Reiz treffen läßt. so sieht man, daß alle Zuckungen sich zu annähernd der gleichen Höhe erheben. Die Fußpunkte der Zuckungen aber liegen sämtlich in einer Kurve, die anscheinend genau der allmählichen Wiederausdehnung des Muskels nach der ersten Zuckung entspricht. Mit anderen Worten: Wenn keine weiteren Reize den Muskel getroffen hätten, so hätte der Muskel die Kurve gezeichnet, über welcher sich, wie über ihrer Abszissenlinie, die ferneren Zuckungen erheben.

Die von Biedermann ausgesprochene Hypothese, daß die Zweigipfligkeit der Veratrinkurve darauf beruhe, daß am gemischten Muskel zuerst die weißen Fasern (rasch) und dann die roten Fasern (langsam) sich kontrahieren, wird von Overend voll und ganz akzeptiert[90]. Ove-

REND findet, daß, wenn man den blutdurchströmten, in natürlichem Zusammenhang befindlichen Gastrocnemius eines veratrinisierten Frosches ($^1/_{20}$—$^1/_{10}$ mg subkutan) mit minimalen Strömen reizt, eine Zuckungskurve resultiert, bei der der zweite (hauptsächlichste) Teil der Kurve (die Kontraktur) von der initialen Zuckung durch ein breites Tal getrennt ist, daß aber bei Verstärkung des Reizes dieses Tal immer mehr zum Verschwinden gebracht wird, so daß die primäre Zuckung nur als „Nase" an der Veratrinkurve erscheint (s. Fig. 79). „Die Folgerung hieraus erscheint unabweislich, daß wir es hier mit „flinken" und „langsamen" Fasern (GRÜTZNER) zu tun haben, von denen die letzteren mit Erhöhung der Stromstärke immer mehr ins Spiel treten." — „Anomalien im absteigenden Schenkel der Veratrinkurve können in ähnlicher Weise erklärt werden. Die „flinken" Fasern suchen notwendigerweise rascher zu erschlaffen, und die Form des absteigenden Schenkels muß ceteris paribus von dem Verhältnis, in dem die Erschlaffungsgeschwindigkeit der beiden Konstituenten zu einander steht, abhängen. Während der ersten Senkung findet sozusagen ein Kampf statt zwischen der Erschlaffung der raschen und der Verkürzung der langsamen Fasern. Unter Einwirkung verstärkter Reize gewinnt die Verkürzung der letzteren die Oberhand und erscheint an einer früheren Stelle der Kurve." — Die BIEDERMANN-OVERENDsche Hypothese, so plausibel sie auf den ersten Blick erscheint, hat vor späterer experimenteller Prüfung nicht Stich gehalten (s. unten CARVALLO und WEISZ). — OVEREND hat dann weiter gefunden, daß durch vermehrte Belastung die „zweite Erhebung" der Veratrinkurve verhindert werde. Am Gastrocnemius des Kaninchens (der einen weißen Muskel darstellt) erhielt OVEREND eine zweigipflige Kurve, woraus er schließt, daß der Muskel nicht rein weiß sei; am roten Soleus des Kanninchens erhielt er ebenfalls doppelgipflige Kontraktion. Die Latenzzeit war beim Soleus von $^1/_{20}$ Sekunde auf $^1/_{35}$—$^1/_{40}$ Sekunde verringert. — Bei Versuchen am Gastrocnemius des Frosches fand OVEREND regelmäßig eine merkliche Vermehrung der absoluten Kraft. Er gibt folgendes Beispiel:

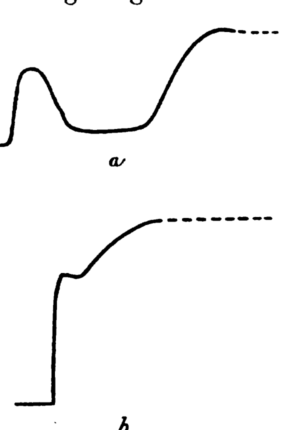


Fig. 79. Veratrinkurve des Gastrocnemius *a* auf Öffnungsschlag bei 22 cm R. A., *b* bei 8 cm R. A.

Normaler Gastrocnemius.

Anfangsspannung	5 g	Öffnungsschlag bei	12 cm R.A.	Absolute Kraft	250 g
„	5 „	„ „	8 „ „	„ „	320 „

Veratrinisierter Gastrocnemius (1 Std. nach sukutaner Injektion von 0,2 mg essigsauren Veratrins).

Anfangsspannung	5 g	Öffnungsschlag bei	12 cm R.A.	Absolute Kraft	280 g
„	5 „	„ „	8 „ „	„ „	380 „

FICK und BÖHM hatten gezeigt, daß ein veratrinisierter Muskel auf einen Einzelreiz so viel Wärme entwickele wie ein normaler Muskel, der durch 2 Sekunden in Tetanus versetzt werde. Die Leistung eines veratrinisierten Muskels ist also um vieles größer als die eines eine Einzelzuckung vollführenden normalen Muskels. Von späteren Beobachtern wurde bestätigt, daß der Veratrinmuskel größere Kraft entwickele als der unvergiftete Muskel (s. oben bei OVEREND). SCHENCK[95]) hat nun un-

tersucht, wie groß die Spannung bei der Veratrinkontraktur im Verhältnis zur Spannung bei einer normalen Zuckung (in Momenten gleich starker Verkürzung) sei. Er verglich die Spannung bei der Kontraktur mit der Spannung bei der Initialzuckung (der Veratrinkurve) als „normaler“ Zuckung. Setzte er das Verhältnis $\frac{\text{isotonische Zuckung}}{\text{isometrische Zuckung}}$ im Moment des Kulminationspunktes der Initialzuckung = 1, so war dasselbe zur Zeit der Kontraktur viel kleiner, 0,25—0,2. Der Muskel entwickle also bei der Initialzuckung 4—5mal mehr Spannung als in der Veratrinverkürzung; um ihn um den gleichen Betrag zu dehnen, würde im ersteren Fall ein 4—5mal größeres Gewicht erforderlich sein als im letzteren.

Buchanan[96]) hat ebenfalls die Spannungsverhältnisse bei der Veratrinkontraktur untersucht, aber ganz andere Resultate als Schenck erhalten. Er läßt den vergifteten Gastrocnemius vom Frosch am Blixschen Apparat abwechselnd isotonische und isometrische Kurven aufschreiben. Buchanan betont, daß man, um die typische Veratrinwirkung zu erhalten, sehr kleine Giftdosen anwenden müsse. Er fand es am zweckmäßigsten, den isolierten Muskel in eine Lösung von 1 Teil Veratrin auf 500 000 bis 1000 000 Teile 0,6proz. Chlornatriumlösung einzulegen. Buchanan erhielt einfache Kurven mit raschem Anstieg und ganz allmählichem Abfall; es fehlte also eine ausgeprägte Initialzuckung (oder Nase), bezw. ging dieselbe unmittelbar in die Kontraktur über. Jedenfalls war aber die Einwirkung der Initialzuckung nach ca. $^1/_4$ Sekunde (Dauer einer Muskelzuckung) verschwunden. Die Versuche zeigen nun, daß nach der ersten Viertelsekunde (also in der Kontrakturperiode) die Spannung des Muskels fast so groß, oder ebenso groß, oder sogar größer war als in irgend einem Moment der ersten Viertelsekunde. — Buchanan verglich sodann die Spannung bei der Veratrinkontraktur mit der Spannung eines in Tetanus versetzten Parallelmuskels (des anderseitigen Gastrocnemius). Das Maximum der Spannung des tetanisierten Muskels war ungefähr so groß wie das des veratrinisierten Muskels, zuweilen aber bei letzterem höher! Die Maximalspannung wurde von dem Veratrinmuskel durch einige Sekunden festgehalten, während die des tetanisierten Muskels, sowie sie erreicht war, sofort — wenn auch ganz allmählich — zu sinken begann. — Buchanan hat weiterhin das Vermögen des veratrinisierten Muskels geprüft, Gewichte zu heben und gehoben zu halten. Er findet, daß dies Vermögen „zum mindesten so groß ist, wie beim tetanisierten Muskel“.

Die Biedermann-Overendsche Hypothese, daß die Zweigipfligkeit der Veratrinkurve darauf beruhe, daß zuerst die weißen Muskelfasern (rasch) und dann die roten Fasern eines gemischten Muskels (langsam) sich kontrahierten, wurde von Carvallo und Weisz experimentell geprüft[97]).

An der Hinterextremität des Kaninchens ist der Musculus semitendinosus rot, während der Adductor magnus weiß ist. Der Gastrocnemius ist weiß (aber nach Grützner nicht rein); der Soleus ist rot; er ist schwer zu isolieren. Am besten eignen sich für den Versuch folgende Muskeln der Vorderextremität: der Musculus radialis externus primus (vom Nervus radialis innerviert) und der M. radialis internus (vom N. medianus innerviert); der erstere ist weiß, der letztere rot; beide sind leicht zu isolieren, und ihre Sehnen sind ohne größere Verletzung und Blutverlust mit einem Muskelschreiber zu verbinden.

An dem weißen Muskel (Musculus radialis externus primus) beobachtet man auf kleine Dosen (bis zu 1 mg pro 1 kg, intravenös injiziert) nur eine beträchtliche Steigerung der Erregbarkeit: die Zukkungen werden drei- bis viermal höher als in der Norm, aber die Kurven behalten ihre normale Form. Sehr große Dosen lähmen den Muskel fast augenblicklich, und zwar nicht etwa durch Verschlechterung der Zirkulation, sondern durch direkte Einwirkung auf die Muskelsubstanz. Durch Lähmung der Respirationsmuskeln wird rasch der Tod herbeigeführt: tödliche Dosis ca. 2 mg pro 1 kg. Bei künstlicher Atmung kann man dem Tiere viel größere Dosen zuführen (bis 0,028 g in einigen Stunden). Auf mittlere Dosen (ca. 1,5 mg intravenös) zeigt sich die typische Veratrinkurve: der Doppelgipfel und die lange Kontraktur. Wie frühere Forscher, beobachteten auch CARVALLO und WEISZ das Verschwinden der Kontraktur bei rhythmisch wiederholten Reizen und die Rückkehr derselben nach einer Ruhepause.

Am roten Muskel (Musculus radialis externus) beobachteten CARVALLO und WEISZ auf mittlere Dosen (1,5 mg) ebenfalls Erhöhung der Kurven. Doppelgipfligkeit (nicht so ausgesprochen wie beim weißen Muskel) und anhaltende Kontraktur. Die letztere ist aber relativ wie absolut geringer als beim weißen Muskel. Bei diesem ist das Verhältnis der Länge der Veratrinkurve zur normalen Kurve = 100 : 1, beim roten Muskel = 10 : 1 (die Zuckungskurve des normalen roten Muskels ist annähernd so hoch, aber ca. dreimal so lang wie die des weißen Muskels).

Die Vermutung von BIEDERMANN hat sich also nicht bestätigt; rote und weiße Muskeln zeigen die Veratrinkurve in gleicher Weise; bei den weißen Muskeln ist sogar die Kontraktur noch ausgesprochener als bei den roten. CARVALLO und WEISZ führen die Erscheinungen auf eine Änderung der Erregbarkeit durch Veratrin zurück. Wenn diese stark zugenommen habe, erscheine ein zweiter (zuweilen sogar noch ein dritter und vierter) Gipfel in dem absteigenden Kurvenschenkel. Die Veratrinkontraktur ist aber durch Erregbarkeitssteigerung allein, ohne Annahme weiterer Änderungen in der Muskelsubstanz, wohl nicht zu erklären.

Den Einfluß des Veratrins auf die Ermüdungskurve hat MARFORI untersucht[98]. Er fand bei den von ihm benutzten Dosen (0,1—0,3 mg) und Tieren (Rana temporaria, Frühjahrstiere!) — neben der anfänglichen Kontraktur, die auf den wiederholten rhythmischen Reiz verschwand — Abnahme der Erregbarkeit, Erniedrigung der Zuckungshöhen und rascheren Eintritt der Ermüdung. Die Kurve, die die Fußpunkte der Einzelkontraktionen verbindet, erhebt sich zuerst rasch hoch über die Abszisse (wegen der anfänglichen Kontraktur) und senkt sich dann langsam, oft mit rhythmischen Schwankungen, der Abszisse zu, ohne sie aber zu erreichen. (Schließlich steigt die Kurve ganz langsam geradlinig wieder an; dies tut aber auch die Ermüdungskurve des normalen Muskels, indem — namentlich bei Reizungen mit kurzen Intervallen — sich eine allmählich zunehmende Verkürzung entwickelt). Die Kurve ist der normalen Ermüdungskurve gegenüber beträchtlich verkürzt.

Am Hunde konnte MARFORI (bei subkutaner Injektion von 15 mg, bezw. bei intravenöser Injektion von mehrmals 3 mg) keine typische Veratrinkurve erhalten. Es ergab sich nur eine leichte Kontraktur zu Beginn der Reizungen sowie eine Abnahme der Zuckungshöhen.

Am glatten Muskel (Harnblase veratrinisierter Frösche) fand MARFORI eine Abnahme der direkten Erregbarkeit, dabei eine beträchtliche Zunahme der Höhe und der Dauer der Zuckungen.

BOTTAZZI[99]) untersuchte die Einwirkung des Veratrins auf den Gastrocnemius der Kröte (Bufo vulgaris und viridis). Es ist dies ein roter Muskel; die Muskelfasern enthalten reichlich Sarkoplasma. — Die verschiedenen Formen der Muskulatur sind bekanntlich verschieden reich an Sarkoplasma. Die roten Muskelfasern sind reicher als die weißen Muskelfasern; die Herzmuskelzellen sind reicher als die der Extremitätenmuskeln; am reichsten daran sind die glatten Muskelzellen. Je reicher an Sarkoplasma die Muskelzellen, desto langsamer ist ihre Zusammenziehung, desto mehr neigen sie zu Kontraktur (der Extremitätenmuskel zuckt rascher als der Herzmuskel, dieser bedeutend rascher als der glatte Muskel). Besonders reich an Sarkoplasma sind unter den Herzmuskelzellen die Muskelzellen des Atriums der Schildkröte. An dem Vorhof von Emys europaea entdeckte Fano regelmäßige Tonusschwankungen (vergl. Kap. VII). BOTTAZZI schreibt die Tonusschwankuugen dem Sarkoplasma, die raschen, rhythmischen Systolen dem doppeltbrechenden, fibrillären, kontraktilen Material der Myokardzelle zu[100]). Nach BOTTAZZIS Hypothese ist auch beim Skelettmuskel das Sarkoplasma an der Kontraktion mitbeteiligt; und zwar führt er die Dauerkontrakturen, die unter den verschiedensten Bedingungen erscheinen, auf die Tätigkeit des Sarkoplasmas zurück. Der rote, sarkoplasmareiche Gastrocnemius der Kröte zeigt schon im Normalzustande auffallende Neigung zur Kontraktur. Wenn ein frischer, unermüdeter, kräftiger Muskel durch einen maximalen Induktionsschlag gereizt wird, so zeigt er nach der ersten raschen Zusammenziehung die „TIEGELsche Kontraktur“, deren Kurvengipfel sogar über die Spitze der primären schnellen Zusammenziehung hinausgehen kann, so daß die letztere eine „Nase“ an der Gesamtkurve bildet. — Wenn nun BOTTAZZI einen Krötengastrocnemius mit verdünnter Veratrinlösung (1 : 10000 salpetersaures Veratrin oder schwächer) benetzte, so begann der Muskel alsbald sich zu verkürzen. Die Kurve stieg mehr oder weniger schnell an, je nach der Konzentration der Veratrinlösung, aber verlief ziemlich langsam, nach Art der Zusammenziehung eines glatten Muskels. Nachdem der Muskel mehr oder weniger lange im Zustand stärkerer oder schwächerer tonischer Verkürzung geblieben war, dehnte er sich langsam wieder aus, um die Abszisse ziemlich spät (in vielen Fällen niemals wieder) zu erreichen. An der Kurve sieht man niemals Zeichen von schnelleren elementaren Zusammenziehungen (also nie Andeutungen eines vollständigen oder unvollständigen Tetanus); man sieht nur hier und da leichte Schwankungen, wie sie auch an der Kontraktionskurve der glatten Muskeln vorkommen. — Noch eine weitere wichtige Veränderung bringt das in starker Verdünnung applizierte Veratrin an dem Muskel hervor. Wenn man dem unter der Veratrinwirkung stehenden Muskel einen elektrischen Schlag beibringt, so erhält man eine einfache Zuckung, die sich von der Hochebene der Kontraktur erhebt und fast die doppelte Höhe einer normalen Zusammenziehung erreicht. Man kann auch den veratrinisierten Muskel abwaschen und warten, bis die Kontraktur geschwunden ist, und dann einen Öffnungsschlag wirken lassen. Immer beobachtet man, daß die nach Einwirkung des Veratrins erhaltenen Zusammenziehungen unvergleichlich höher sind als die vorher erhaltenen, auch wenn sie keine Spur von Veratrinkontraktur aufweisen, sondern nur eine langsamere Ausdehnung als normal. Die Verkürzung des veratrinisierten Muskels erreicht fast diejenige eines normalen tetanisierten Muskels. Auch andere Forscher haben eine Zunahme der Erregbarkeit bezw. der Kontraktilität beobachtet (KUNKEL, ROSZ-

BACH etc.) Wenn andere umgekehrt Abnahme der Leistungsfähigkeit konstatiert haben. so liegt das an der Anwendung verhältnismäßig sehr großer Dosen (vergl. KOBERT). BOTTAZZI und BUCHANAN betonen, daß man sehr kleine Dosen bezw. sehr geringe Konzentrationen des Giftes anwenden müsse, wenn man die charakteristischen Veratrinwirkungen beobachten will.

LAUDER BRUNTON und CASH[101]) untersuchten den Einfluß der Wärme und Kälte auf den Veratrin-vergifteten Froschmuskel. Sie fanden, daß bis zu einer gewissen Grenze Wärme den Effekt des Veratrins steigert, Kälte ihn vermindert. Extrem hohe Wärme wie Kälte (immerhin aber solche Grade, die der Muskel immer noch ertragen kann) hebt den Effekt des Veratrins auf den Muskel auf; ein solcher Muskel zeichnet gereizt eine normale Kurve statt der Veratrinkurve. Wenn die Temperatur wieder auf einen mittleren Grad zurückkehrt, kann die „Veratrinkurve" wieder erscheinen. Die Veränderungen der Veratrinkurve durch Wärme und Kälte treten besonders deutlich bei kleinen Dosen Veratrin zutage.

Die „Formgesetze der Veratrinkurve" untersuchte MOSTINSKY in einer auf Veranlassung von STRAUB ausgeführten Arbeit[102]). Am durchbluteten (mit dem Körper in Verbindung stehenden) Gastrocnemius, dessen Sehne mit einem unter isotonischen Bedingungen funktionierenden Schreibhebel verbunden war, kontrollierte er den Verlauf der Vergiftung nach subkutaner Injektion von 0,01—0,02 mg Veratrin durch fortgesetzte, in regelmäßigen Intervallen (30 Sek. z. B.) erfolgende Reizungen. Es ergab sich, daß „die endliche Form der Veratrinzuckung sich in stetigen Übergängen verfolgen läßt". Die ersten Andeutungen erscheinen als Rückstandskontraktion (s. Fig. 80 *a*), die sich indessen bald zu einer selbständigen, in beiden Dimensionen wachsenden, gestreckt verlaufenden, sekundären Kontraktion entwickelt (*b*). Die sekundäre Kontraktion wird größer und größer und rückt immer mehr am absteigenden Kurvenaste der primären Kurve empor (*c*), um schließlich (*d*) ganz mit ihr zu verschmelzen. Demgemäß hat man zwei Formtypen der Veratrinkurve zu unterscheiden: die zweigipflige (Fig. 80 *b*) und die verschmolzene (Fig. 80 *d*). Die erstere ist die Form der schwächeren, die letztere die der stärkeren Vergiftung. Die Form der Kurve ist aber weiter abhängig einmal

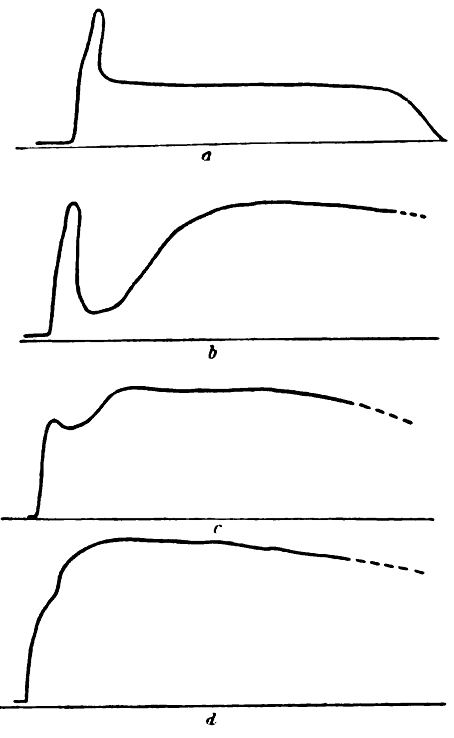


Fig. 80. Aufeinanderfolgende Formen der Veratrinkurve.

von der Reizfrequenz und zweitens von der Reizgröße. Bei gegebenem Grade der Vergiftung und gleicher Stärke des Reizes ist die Form jeder Einzelzuckung bestimmt durch die Länge der sie von der vorhergehenden trennenden Ruhepause. Reizt man mit dem Intervalle dieser Pause rhythmisch, so bleibt die zugehörige Zuckungsform für alle Einzelzuckungen des Rhythmus konstant. Verändert man die Reizfrequenz, so kann man willkürlich den einen oder den anderen Typus der Veratrinzuckung herbeiführen, und zwar ist der zweigipflige Typus die Folge der frequenteren Reizung, der verschmolzene Typus der der selteneren Reizung. Man hat es in der Hand, durch Ändern der Frequenz den einen Typus in den anderen übergehen zu lassen (s. Fig. 81): *a* zeigt die Form bei einem

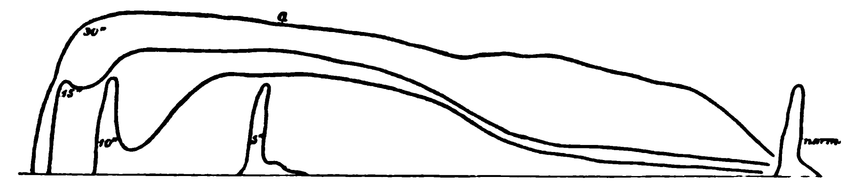


Fig. 81. Veratrinkurven bei verschiedenen Reizfrequenzen.

Reizintervall von 30 Sek.; durch Änderung der Frequenz von 30 auf 15 Sek. wird die Verschmelzung der zwei Gipfel gelöst; durch Zurückgehen von 15 auf 10 Sek. sinkt die Sekundärzuckung tief am absteigenden Aste der primären herab, und beim Sprung von 10 auf 5 Sek. werden schließlich nahezu normale Zuckungen erreicht. (Auch die Umkehrung gilt.) Es zeigt sich dabei wie beim Herzen: je frequenter der Rhythmus, desto niedriger die Einzelzuckungen. — Die Kurvenform ändert sich ferner, wenn man bei gleichbleibendem Rhythmus die Reizgröße ändert. Die Reizstärke wurde hierbei nicht durch Verschieben der sekundären Spule des Induktionsapparates variiert, sondern durch Einschalten verschiedener Widerstände in den primären Kreis. Zu diesem Zweck durchfloß der Strom einen Rheochorddraht, von dem der Reihe nach 10, 20, 30 . . . cm eingeschaltet wurden. Zu Beginn wurde diejenige Stellung der sekundären Spule gewählt, bei der (ohne Widerstand im primären Kreise) die maximale Zuckung erfolgte. Die Frequenz betrug 60 Sek.: der vergiftete Muskel zeigte dann bei der Maximumschwelle die Kurvenform II (Fig. 80 *d*) (verschmolzene Kontraktionen). Wurde nun durch Einschalten des Rheochorddrahtes der Reiz allmählich abgestuft, so nahm erstens mit sinkender Reizstärke die Kurvenhöhe ab (und umgekehrt), und zweitens ging bei geringerer Reizstärke die Kurvenform aus dem Typus II in den Typus I [Zweigipfligkeit (Fig. 80 *b*)] über. Bei konstanter Frequenz hat also Abschwächung der Reizstärke denselben Effekt wie Vergrößerung der Frequenz bei konstanter Reizstärke. — Die Abnahme der Zuckungshöhen bei Abnahme der Reizstärke erfolgt beim normalen Muskel bekanntlich proportional der Abnahme der Reizstärke. Kontrolliert man am Veratrinmuskel bei rhythmischer Reizung und gleichmäßig abnehmender Reizstärke die Zuckungshöhe, so zeigt die die Zuckungshöhen verbindende Kurve einen starken Knick (Fig. 82 *ver.*), verläuft nicht als gerade Linie wie beim normalen Muskel (Fig. 82 *norm.*). „Es ist naheliegend, darin eine Annäherung an den Zustand des Herzmuskels zu sehen, bei dem bekanntlich diese Eigenschaft in so hohem Grade ausgebildet ist, daß er schon beim Schwellenwerte die höchste mögliche Zuckung ausführt (Gesetz der maximalen Zuckung).“ Interessant ist, daß auch für

den dem Veratrinmuskel in mancher Beziehung nahestehenden Glyzerinmuskel SANTESSON das Gesetz der maximalen Zuckung bestätigt fand. — Die direkte Erregbarkeit des Veratrinmuskels war (bei den von MOSTINSKY gewählten Dosen) nicht herabgesetzt, eher gesteigert. Die geschilderten Verhältnisse gelten für die erwähnten geringen Dosen (0,01 bis 0,02 mg Veratrin). Bei diesen Dosen wird, wenn auch die Wiederausdehnung des Muskels nach der Zusammenziehung sehr stark verzögert ist, doch immer die Abszisse wieder erreicht. Vergiftet man jedoch mit größeren Mengen Veratrins, so wird nach einigen Kontraktionen die Wiederausdehnung unvollständig; es tritt eine Kontraktur auf, die sich bei folgenden Reizungen noch steigern kann. Die Erscheinung tritt mit einer gewissen Plötzlichkeit auf, wenn man von einer geringen Reizstärke plötzlich zu einer bedeutend höheren übergeht. Manchmal gelingt es durch abermaligen Übergang zu schwachen rhythmischen Reizen die Kontraktur wieder einigermaßen zu lösen. Die Entwickelung der Kontraktur hängt offenbar von der Größe des durch den Reiz bewirkten Stoffumsatzes ab. (Auch der normale Muskel zeigt ja nach einem Tetanus häufig Kontraktur.) — BOTTAZZI hat die Hypothese aufgestellt, daß das Veratrin die prinzipiell motorische Funktion der „plasmatischen Komponente der Muskelfaser“ (des Sarkoplasmas) steigere. BOTTAZZI schreibt: „Der veratrinisierte Muskel beantwortet jeden einzelnen Reiz zuerst mit seinem doppeltbrechenden Material und dann mit seinem Sarkoplasma, und die Antwort des letzteren ist um so kräftiger, je höher der Grad der Reizung und je frischer das Sarkoplasma ist.“ MOSTINSKY meint, daß die Resultate seiner Untersuchung des Veratrinzustandes sehr gut zu dieser Hypothese stimmen.

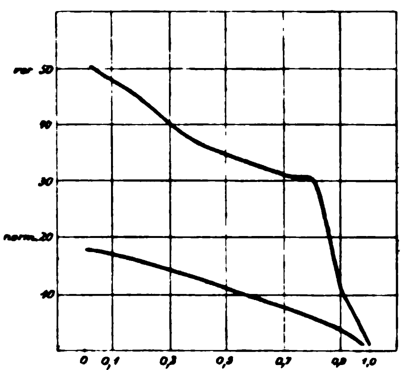


Fig. 82. Abnahme der Zuckungshöhen bei gleichmäßiger Abnahme der Reizstärke; norm. = beim normalen Muskel, ver. = beim veratrinisierten Muskel.

Das Protoveratrin aus Veratrum album (während das Veratrin aus Veratrum Sabadillae stammt) ist von Eden im Leipziger Pharmakologischen Institut auf seine Muskelwirkung etc. untersucht worden[103]). Isolierte dünne Froschmuskeln (Sartorius, Semimembranosus etc.) mit Protoveratrin 1:5000 0,75 NaCl-Lösung in Berührung gebracht, werden nach ca. 1 Stunde unerregbar. Bei resorptiver Vergiftung mit Protoveratrin (0,2—1 mg) zeigt der Froschmuskel bei der Zuckung keine stark auffallende Abweichung von der Norm — keine Veratrinkurve; es ist dies einer der wesentlichsten Punkte, in dem sich die sonst sehr ähnlichen Wirkungen des Veratrins und Protoveratrins unterscheiden. Im ersten Stadium der Protoveratrinwirkung ist die Zuckungshöhe des Muskels (bei maximalem Reiz) unverkennbar vergrößert und dabei zugleich das Stadium der latenten Reizung entschieden verlängert. In ihrer Gestalt weicht die Zuckung des Protoveratrinmuskels insofern etwas von derjenigen des unvergifteten Muskels ab, als der ansteigende Teil der Kurve auf Kosten des absteigenden verlängert, die Zusammenziehung demnach gegenüber der Norm auf einen längeren Zeitraum ausgedehnt erscheint. Die Kurve

erreicht also ihr Maximum und ihren Wendepunkt später als eine normale Zuckung und kehrt rascher als eine solche zur Abszisse zurück. — Auf die Dehnbarkeit des Muskels übt das Protoveratrin keinen Einfluß aus. Im Beginn einer schwachen Protoveratrinvergiftung ist die absolute Muskelkraft sowie die Gesamtleistung des Muskels erheblich vermehrt, im weiteren Verlauf der Vergiftung aber stark herabgezetzt. Eine der am meisten charakteristischen Wirkungen des Protoveratrins auf den Muskel ist, daß der letztere wiederholten Reizen gegenüber rascher ermüdet als ein normaler. Der Muskel wird durch in regelmäßigen Intervallen (2 Sek.) wiederholte maximale Reize um so rascher erschöpft. je größer die Giftdosis ist; ein Unterschied der Resultate, je nachdem der Muskel direkt oder indirekt durch den Nerven gereizt wird, ist nicht zu konstatieren.

Chemische Änderung der Muskelsubstanz.

Die Chemie der Eiweißkörper des Muskels*) ist von KÜHNE begründet worden. Um jede spontane Veränderung der Muskelsubstanz hintanzuhalten, durchspülte KÜHNE die Muskeln des Frosches mit stark abgekühlter physiologischer Kochsalzlösung, zerschnitt sie rasch mit gekühlten Messern, ließ sie durchfrieren und zerrieb sie in gekühltem Mörser zu „Muskelschnee". Dieser Muskelschnee wurde in der Kälte stark gepreßt und die ablaufende Flüssigkeit als „Muskelplasma" bezeichnet. Dieses Muskelplasma gerann in der Kälte langsam, bei Zimmertemperatur dagegen fast augenblicklich zu einem festen Klumpen; das Gerinnsel wurde von KÜHNE „Myosin" benannt. KÜHNE setzte die spontan eintretende Totenstarre des Muskels in Parallele mit der spontanen Gerinnung des Blutes; das Muskelplasma verhält sich nach ihm wie das Blutplasma: das Myosin entspricht dem Blutfibrin; die nach der Gerinnung des Muskelplasmas zurückbleibende (bezw. auspreßbare) Flüssigkeit nannte er dementsprechend Muskelserum. KÜHNE stellte auch „Myosin" dar und analysierte dasselbe, indem er Muskeln mit Neutralsalzlöungen extrahierte und „Myosin" (i. e. einen Teil der gelösten Eiweißkörper) dadurch zum Ausfallen brachte, daß er der Lösung die Salze durch Dialyse entzog.

Weiter hat dann HALLIBURTON die Muskeleiweißkörper systematisch studiert und eine Trennung derselben mit Hilfe der neueren Methoden der Eiweißchemie versucht. HALLIBURTON unterschied im Muskelplasma fünf verschiedene Eiweißkörper, und zwar drei globulinartige Substanzen: 1. „Paramyosinogen" (Koagulationstemperatur 47° C); 2. „Myosinogen" (Koag.-Temp. 56° C); 3. „Myoglobulin (Koag.-Temp. 63°); — ferner 4. ein Albumin (Koag.-Temp. 73°) — und 5. eine Albumose (durch Hitze nicht fällbar).

In neuester Zeit hat v. FÜRTH eingehend die Chemie der Eiweißkörper des Muskels studiert und ist dabei zu wesentlich von den Ansichten der früheren Autoren abweichenden Anschauungen gekommen. v. FÜRFH stellte fest, daß eine so umständliche Prozedur wie die von KÜHNE angewandte durchaus nicht notwendig ist, um die Muskeleiweißkörper in unverändertem Zustande zu extrahieren. Tatsächlich erhält man bei Extraktion der Muskeln (insbesondere der Warmblüter) mit phy-

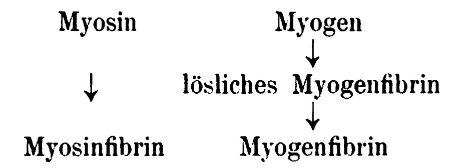
*) Vergl. HAMMARSTEN, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 5. Auflage, Wiesbaden 1904 — und v. FÜRTH, Zur Gewebschemie des Muskels. In Ergebnisse der Physiologie, I. Bd., 1. Abt., Wiesbaden 1902.

siologischer Kochsalzlösung bei Zimmertemperatur keine anderen Ergebnisse als bei Anwendung des KÜHNEschen Kälteverfahrens. Im Plasma aus Säugetiermuskeln fand v. FÜRTH nicht, wie HALLIBURTON, fünf verschiedene Eiweißkörper, sondern nur zwei: das „Myosin" (identisch mit dem Paramyosinogen HALLIBURTONS) und das „Myogen" (= Myosinogen); das „Myoglobulin" HALLIBURTONS erwies sich als identisch mit dem Myogen. Das Albumin gehört nicht dem Muskelplasma als solchem an, stammt vielmehr von Blutresten aus den Gefäßen und wird vermißt, wenn die Muskeln vorher gründlich von der Aorta mit einem Strom physiologischer Kochsalzlösung durchgespült worden sind. Ebensowenig findet sich in den normalen Muskeln eine Albumose.

Das Myosin v. FÜRTHS ist eine globulinartige Substanz, die bei schnellem Erhitzen zwischen 44 und 50° C koaguliert und durch die Eigenschaft, bei längerem Stehen spontan in eine geronnene Modifikation, „Myosinfibrin", überzugehen, ausgezeichnet ist. Das Myogen ist wie andere Globuline in Neutralsalzen löslich und durch Dialyse oder durch Verdünnen mit Wasser fällbar; es ist ferner durch verdünnte Säuren fällbar und durch Neutralsalze leicht aussalzbar. Es wird aus seinen Lösungen bereits durch Halbsättigung mit Ammonsulfat niedergeschlagen und ist dadurch leicht von dem Myogen zu trennen.

Das Myogen v. FÜRTHS übertrifft an Menge das Myosin um das Drei- bis Vierfache. Das Myogen kaoguliert erst bei 55—65° C; es ist durch Dialyse nicht fällbar; es wird erst jenseits der Halbsättigung durch Ammonsulfat ausgesalzen. Mit den Globulinen teilt es die Eigenschaft, durch verdünnte Säuren ausgefällt zu werden, ist aber anderseits durch seine Löslichkeit in destilliertem Wasser und seine Nichtfällbarkeit durch Dialyse von den Globulinen wohl unterschieden. — Bei der Gerinnung geht das Myogen zunächst in „lösliches Myogenfibrin" (bei Fröschen auch spontan vorkommend) über, das sich durch außerordentlich niedere Koagulationstemperatur (30—40° C) auszeichnet und durch Dialyse und durch Halbsättigung mit Ammonsulfat fällbar ist; dann geht das „lösliche Myogenfibrin" in eine geronnene Modifikation: „Myogenfibrin", über. Das Myogenfibrin, wie das Myosinfibrin, ist in Neutralsalzlösungen nicht löslich; sie verhalten sich im übrigen wie andere geronnene Eiweißkörper.

Bei der Muskelstarre sind also beide Bestandteile des Muskeleiweißes beteiligt. Die Gerinnung findet nach dem folgenden Schema (v. FÜRTH) statt:



Das Myosin und das Myogen kommen allen Wirbeltierklassen zu; das Myogen ist, wie bemerkt, um das Mehrfache überwiegend. Bei Wirbellosen wird das Myogen vermißt. Das lösliche Myogenfibrin findet sich bei Fischen und Amphibien präformiert, während es bei Reptilien, Vögeln und Säugetieren nur als sekundäres Verwandlungsprodukt des Myogens auftritt. Bei Fischen findet sich schließlich in beträchtlicher Menge „Myoproteid", eine eigentümliche, durch Siedehitze nicht koagulable, durch Essigsäure fällbare Eiweißsubstanz.

Der totenstarre Muskel hat dem lebenden Muskel gegenüber eine größere Konsistenz; er fühlt sich derber an als dieser. Er sieht ferner nicht durchscheinend aus, sondern ist opak, wachsartig. Er hat dem frischen Muskel gegenüber stark an Elastizität eingebüßt: er wird durch das gleiche Gewicht zu größerer Länge ausgedehnt und kehrt nach Abhängen des Gewichtes nicht mehr zu seiner ursprünglichen Länge zurück. Vor allem ist der starre Muskel durch Reize nicht mehr erregbar, und kehrt auch seine Erregbarkeit nicht mehr zurück. — Außer der allmählich spontan eintretenden Leichenstarre des Muskels beobachten wir rasch eintretende Starre auf Erwärmung des Muskels sowie nach Einwirkung gewisser chemischer Stoffe. Die Zahl der Pharmaka, die bei direkter Einwirkung den Muskel zur Gerinnung bringen, ist eine sehr große. Zunächst werden alle eiweißfällenden Substanzen (Metallsalze, Alkohol, Gerbsäure etc.) die von ihnen betroffenen Muskelpartien erstarren machen. Auch konzentrierte Salzlösungen werden den Muskel zur Gerinnung bringen. Nicht alle chemischen Körper verhalten sich übrigens dem echten Albumin einerseits und den Muskeleiweißkörpern anderseits gegenüber ganz identisch; so wirken z. B. Rhodansalze auf gelöstes Muskeleiweiß sehr stark, auf Serumalbumin kaum fällend. Merkwürdigerweise gibt es Körper, die gelöstes Muskeleiweiß intensiv fällen, den lebenden Muskel im Tiere aber weder bei direkter Applikation auf den Muskel noch bei Einspritzung vom Gefäßsystem aus zur Starre bringen. So versagen das Rhodannatrium wie das salizylsaure Natrium, die eine Lösung von Myogen mit großer Intensität zur Gerinnung bringen, beim lebenden Tiere vollständig — auch wenn man die Muskeln vom Gefäßsystem aus mit einem Strome der betreffenden Salzlösungen durchspült. — Manche Protoplasmagifte (s. Kapitel III) führen nach längerer oder kürzerer Zeit an dem direkt getroffenen Muskel Starre herbei, so z. B. die Saponine, die den Muskel stark schrumpfen machen, ihn weißlich und durchsichtig, derb und unelastisch (und natürlich absolut unerregbar) machen. — Es gibt schließlich Muskelgifte, die nicht nur an dem Ort der direkten Applikation Muskelstarre verursachen, sondern die auch an entfernten Stellen (vom Blute aus — also in sehr starker Verdünnung) eine mehr oder minder rasche Gerinnung der Muskulatur herbeiführen. Das bekannteste Beispiel für ein derartig wirkendes Muskelgift ist das Koffein. Die Wirkung dieses und der anderen, ähnlich wirkenden Körper erstreckt sich nur auf den Frosch, bei Koffein nur auf die eine Spezies von Rana, nämlich Rana temporaria. Einen einzigen Körper gibt es, der auch beim Warmblüter nicht nur an der Injektionsstelle, sondern allgemein auftretende Muskelstarre hervorruft. Es ist dies das bromessigsaure Natrium. Natürlich erlischt hier das Leben in dem Moment, in dem die Atemmuskeln in Starre verfallen. Aber auch künstliche Atmung vermag das Leben nicht zu erhalten, da sehr bald auch das Herz starr und unerregbar wird.

Der Nachweis, daß das Koffein Muskelstarre herbeiführt, wurde zuerst von JOHANNSEN (unter SCHMIEDEBERG) geführt[107]. JOHANNSEN schreibt:

„Injiziert man einem Frosche ein paar Zentigramm Koffein subkutan, so bemerkt man sofort eine Kontraktion der Muskeln zunächst in der Umgebung der Injektionsstelle. Darauf werden die vorderen Extremitäten kontrahiert und über der Brust zusammengelegt, und schließlich werden auch die Hinterbeine steif und gestreckt. Diese Reihenfolge des Ergriffenwerdens ist durch den Blutkreislauf des Frosches bedingt. Injiziert

man nämlich einem Frosch eine Indigolösung, so werden zuerst die vorderen Extremitäten blau und dann nach einiger Zeit erst die Hinterbeine."

Das langsame Steifwerden der Tiere hat mit einem Tetanus nichts zu tun. Es tritt auch bei kuraresierten Fröschen auf.

„Injiziert man einem Frosche Koffein in einen Schenkel, so ist dieser bald ganz steif und gestreckt, während das Tier noch lange Zeit munter herumhüpft. Injiziert man einem kuraresierten, auf dem Rücken liegenden Frosche eine Koffeinlösung unter die Haut des Bauches, so richtet sich das Tier sitzend auf. Erhält dagegen ein Frosch unter die Haut des Rückens Koffein, so wird der Kopf ganz nach hinten gezogen. Da diese Stellungen auch den schon ganz steif gewordenen Tieren verbleiben, so müssen die an der Injektionsstelle gelegenen Muskeln in einen höheren Grad von Steifheit versetzt worden sein. Das Koffein wirkt also direkt auf die Muskeln."

Ein in eine $^1/_2$ proz. Koffeinlösung geworfener Muskel kontrahiert sich sofort und wird weiß. An dem resorptiv vergifteten Frosch zeigt sich, daß die Wirkung des Koffein nicht auf alle Muskeln, ja nicht einmal auf alle Teile eines und desselben Muskels gleichmäßig ist.

„Man beobachtet nämlich an jedem Muskel einzelne Stellen, welche, mit den Elektroden berührt, gar keine Zuckung ergeben, und dann wieder andere Bündel, die weniger affiziert sind, mehr die normale Farbe behalten haben und noch auf schwache Ströme mit Zuckungen antworten. Ein ausgeschnittener einzelner Muskel verliert sofort seine Reizbarkeit vollständig, wenn er in eine $^1/_2$ proz. Kochsalzlösung geworfen wird, welche Koffeinlösung enthält, weil hier die Wirkung des Koffeins eine viel gleichmäßigere und intensivere ist."

Bei Injektion von Koffeinlösung in die Aorta abdominalis trat die Muskelstarre auf das exquisiteste ein. Durch Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung ließ sich die Starre nicht beheben.

Brachte Johannsen unter dem Mikroskop auf eine Muskelfaser Koffein-Kochsalzlösung, so setzte sich sofort der Inhalt der Muskelfaser in Bewegung; die Querstreifung ging verloren, die Längsstreifung wurde sehr deutlich, die Faser kontrahierte sich bis beinahe auf die Hälfte ihrer Länge. Die gleiche Veränderung zeigten die Muskelfasern von durch Koffein resorptiv vergifteten Fröschen.

Eine ähnliche Muskelstarre wie beim Frosch ließ sich beim Warmblüter (Katze) nicht erzielen. Bei der Katze traten vielmehr intensive tetanische Krämpfe ein. Allerdings war eine gewisse Steifigkeit der Muskeln auch noch nach Stunden vorhanden; eine exquisite Starre wie beim Frosch trat aber nicht (auf bei kuraresierten Tieren nicht) ein.

Johannsen hatte bei seinen Fröschen als Folge der Koffeineinspritzung Muskelstarre und niemals Reflexübererregbarkeit und Krämpfe gesehen, während andere (ältere und neuere) Beobachter als typisch für die Koffeinwirkung Zuckungen und Tetanus anführten, während die Muskelstarre fehlen sollte. Die Ursache dieser widersprechenden Angaben deckte Schmiedeberg auf [108]): Sie liegt in dem verschiedenen Verhalten der von den verschiedenen Beobachtern zu den Versuchen benutzten Froscharten: von Rana esculenta und Rana temporaria. Johannsen hatte seine Versuche ausschließlich an Rana temporaria angestellt.

Bei dieser ruft das Koffein zunächst nur die oben beschriebenen Muskelveränderungen hervor ohne die geringste Spur von Tetanus. Dagegen zeigt sich bei Rana esculenta bei jeder Art der Applikation des Koffeins ein sehr heftiger und anhaltender Reflextetanus, häufig, namentlich im Anfang der Vergiftung mit kleineren Mengen, ohne jede merkliche Steifigkeit der Muskeln, soweit diese nicht von dem Tetanus abhängig ist. Erst später, am zweiten oder dritten Tage der Vergiftung, gleichen sich die Unterschiede teilweise aus, indem einerseits auch an der Rana temporaria sich eine erhöhte Reflexerregbarkeit und zuweilen sogar schwache tetanische Anfälle bemerkbar machen, und anderseits die Rana esculenta unverkennbar eine Steifigkeit der Muskeln aufweist, die aber niemals den Grad wie bei der anderen Art erreicht. Das abweichende Verhalten der beiden Froscharten läßt sich zu jeder Jahreszeit, im Sommer wie im Winter, in gleicher Weise beobachten. Es muß notwendig eine Verschiedenheit der Muskelsubstanz der beiden Spezies angenommen werden, die allerdings wohl nur quantitativer Natur zu sein scheint, aber für die Koffeinvergiftung doch von so großer Bedeutung ist, daß Mengen dieser Substanz, die an Rana temporaria die meisten Muskeln des Körpers völlig starr und steif machen, an Rana esculenta keinerlei unmittelbar wahrnehmbare Veränderungen der Muskulatur hervorbringen, wovon man sich am besten an kuraresierten Tieren überzeugen kann.

Eingehende Untersuchungen über die Einwirkung chemischer Körper (insbesondere von Muskelgiften) auf die Eiweißkörper des Muskelplasmas sowie auf den lebenden Muskel hat v. FÜRTH angestellt[109]. v. FÜRTH prüfte zunächt den Einfluß von chemischen Substanzen auf die Umwandlung von Myogen in Myogenfibrin bezw. von Myosin in Myosinfibrin.

Es wurden stets je 5 ccm der Eiweißlösung mit einer berechneten Menge der Reagenslösung und außerdem mit so viel Wasser versetzt, daß in allen Proben das Gesamtvolumen der Flüssigkeit 10 ccm betrug. Die Proben wurden bei Zimmertemperatur oder im Wärmekasten bei 32 ° C stehen gelassen, und der zeitliche Verlauf und das approximative quantitative Verhalten der spontanen Koagulation beobachtet.

Der Effekt, der durch eine der wirksamen Substanzen in einer Myogen- oder Myosinlösung hervorgebracht wird, hängt im wesentlichen von drei Faktoren ab: 1. von der Konzentration der Eiweißlösung; 2. von der Konzentration der Reagenslösung; 3. von der Temperatur. Je konzentrierter die in Betracht kommenden Lösungen sind, und je höher die Temperatur ist, desto früher trübt sich die Flüssigkeit, und um so reichlicher und schneller scheidet sich das Coagulum ab. Steht die Konzentration der Eiweißlösung oder aber des Reagens unter einer gewissen Grenze, so tritt überhaupt keine Veränderung ein. Zur Verwendung kamen daher möglichst konzentrierte Lösungen. Manche unwirsam scheinende Substanzen, z. B. Alkaloide, würden sich vielleicht als wirksam erweisen, wenn sie besser wasserlöslich wären. Zur Anwendung durften natürlich nur neutrale Lösungen kommen. Für die Myosinversuche wurden die Substanzen (zur Vermeidung der Globulinfällung durch salzfreies Wasser) in 0,6proz. NaCl-Lösung gelöst. Es wurden alle Substanzen ausgeschlossen, die als typische Eisweißfäller bekannt sind.

v. FÜRTH gibt folgende Tabellen:

A) Einwirkung von Salzen der Alkalien und alkalischen Erden auf die Myogenfibrinbildung:

Salzzusatz:	Probe nach 1 Std. bei 32—35 °C.	Probe nach 15 Std. bei 32—35 °C.
Ohne Zusatz	klar	spärlicher Niederschlag
NaCl, 5 Proz.	opaleszent	ziemlich reichl. Niederschlag
$NaNO_3$, 5 Proz.	„	„ „ „
$Na_2SO_4 + 10 H_2O$, 3 Proz.	klar	opaleszent
$Na_2HPO_4 + 12 H_2O$, 1 Proz.	opaleszent	„
KCl, 5 Proz.	Trübung	spärlicher Niederschlag
KNO_3, 5 Proz.	klar	„ „
K_2SO_4, 5 Proz.	„	opaleszent
KH_2PO_4, 5 Proz.	Trübung	starke Trübung
NH_4Cl, 5 Proz.	reichlicher Niederschlag	sehr mächtiger Niederschlag
$(NH_4)_2SO_4$, 5 Proz.	klar	opaleszent
$CaCl_2$, 5 Proz.	reichlicher Niederschlag	mächtiges Gerinnsel
$Ca(NO_3)_2$, 5 Proz.	mächtiges Gerinnsel	„ „
$Ba(NO_3)_2$, 5 Proz.	„	„ „
$BaCl_2 + 2H_2O$, 5 Proz.	reichlicher Niederschlag	sehr reichlicher Niederschlag
$Mg(NO_3)_2$, 5 Proz.	„	„ „ „
$MgSO_4 + 7H_2O$, 5 Proz.	klar	opaleszent

B) Einwirkung einer Anzahl organischer Substanzen:

Art der Substanz	Nach $^1/_4$ Std. bei Zimmertemperatur	Nach 21 Std. bei Zimmertemperatur
Antipyrin, 5 Proz.	opaleszent	reichlicher Niederschlag
Anilinsulfat, $2^1/_2$ Proz.	starke Trübung	„ „
Kairin, 5 Proz.	klar	„ „
Benzoesaures Koffeinnatron, $2^1/_2$ Proz.	Trübung	„ „
Koffeinsulfosaures Natron, $1^1/_2$ Proz.	schwache Trübung	„ „
Salzsaures Chinin, 2 Proz.	klar	opaleszent
Schwefelsaures Cinchonin, (?)	„	ziemlich reichlicher Niederschlag
Salizylsaures Natron, 5 Proz.	sehr reichlicher Niederschlag	sehr reichl. Niederschlag
Rhodannatrium, 5 Proz.	„ „ „	„ „ „
Salzsaures Kokain, 5 Proz.	klar	reichlicher Niederschlag
Essigsaures Veratrin, (?)	„	spärlicher „
Salpetersaures Strychnin, $^1/_2$ Proz.	„	klar
Salzsaures Morphin, 2 Proz.	„	„
Monobromessigs. Natrium, $2^1/_2$ Proz.	„	spärlicher Niederschlag
NaCl, 5 Proz.	„	opaleszent
NaCl, 0,6 Proz.	„	klar

Myogen wird mehr oder minder rasch in Myogenfibrin umgewandelt durch nachstehende Substanzen:

A) Kalziumchlorid, Baryumchlorid, Kalziumnitrat, Strontiumnitrat, Baryumnitrat, Ammoniumnitrat, Magnesiumnitrat, Ammoniumchlorid, Magnesiumchlorid.

B) Rhodannatrium, Rhodankalium, salizylsaures Natron, Anilinsulfat, Koffein, koffeinsulfosaures Natron, salizylsaures Theobrominnatron, Antipyrin, Cinchonin, Kairin, Kokain, Veratrin, Chinin, Chinolin, Strychnin, Morphin, monobromessigsaures Natron.

Die angeführte Reihenfolge gibt die ungefähre relative Intensität (von dem am stärksten wirkenden Kalziumchlorid abwärts) der Einwirkung auf Myogenlösung wieder. Die Substanzen der Gruppe B sind aber nicht gut miteinander zu vergleichen, da sie in sehr verschiedener Konzentration zur Anwendung kamen (s. Tab. B).

Im ganzen erwiesen sich die eben angeführten Substanzen auch als befähigt, die Umwandlung von Myosin in Myosinfibrin zu begünstigen;

doch erfuhr, was die Gruppe B betrifft, die Intensitätsskala eine beträchtliche Modifikation. Es erwiesen sich in diesem Falle Chinin, Veratrin, Antipyrin, Cinchonin, Kairin, Anilinsulfat als kräftige Agentien, dagegen salizylsaures Natron, Kokain, Morphin, Strychnin als minder wirksam; bei Rhodannatrium, monobromessigsaurem Natron, salizylsaurem Theobrominnatrium war nur ein minimaler oder gar kein Effekt wahrzunehmen.

v. Fürth konstatierte weiterhin in Reagenzglasversuchen, daß Blutserum die Eigenschaft besitzt, die Gerinnung der Muskeleiweißkörper zu hemmen. Blutserum vermag sowohl die (langsame) spontane Gerinnung des Myogens wie die (rasche) Gerinnung durch Antipyrin und Koffein sowie auch durch verdünnte Essigsäure zu hemmen. Es ist hierbei sowohl das Serumalbumin wie das Serumglobulin wirksam; doch erweist sich das Globulin als das weitaus wirksamere. — Bereits koaguliertes Myogenfibrin vermag Blutserum nicht wieder in Lösung zu bringen.

v. Fürth untersuchte schließlich die Einwirkung von chemischen Substanzen direkt auf den Muskel von Frosch und Kaninchen. Er verfuhr dabei so, daß er die betreffenden Lösungen in die Aorta bezw. in die Arteria femoralis einspritzte.

Beim Frosch (Rana temporaria) bewirkte

Rhodannatrium, 10 Proz.	keine Starre (fibrilläre Zuckungen)
Monobromessigsaur. Natrium, 5 Proz.	hochgrad. Starre, schon während d. Injekt. beginnend
Salizylsaures Natrium, 10 Proz.	keine Starre (Ödembildung)
Benzoesaures Koffeinnatron, 5 Proz.	rasch hochgradige Starre
Koffeinsulfosaures Natrium, 3 Proz.	keine Starre (Ödembildung)
Antipyrin, 10 Proz.	Starre, allmählich sich entwickelnd
Salzsaures Chinin, 2 Proz.	sehr rasch hochgradige Starre
Schwefelsaures Cinchonin, 2 Proz.	innerhalb $^1/_4$ Std. hochgradige Starre
Weinsaures Chinolin, 2 Proz.	keine Starre
Anilinsulfat, 5 Proz.	" "
Essigsaures Veratrin, (?)	" "
Salzsaures Kokain, 10 Proz.	" "
Salzsaures Morphin, 4 Proz.	" "
Chloroform, pur	fast momentan kolossale Starre
Salzsaures Guanidin, 5 Proz.	keine Starre
Ammoniumchlorid, 18 Proz.	keine Starre (hochgradiges Ödem)
Kalziumnitrat, 10 Proz.	" " " "
Kalziumchlorid, 10 Proz.	" " " "
Aq. dest.	pralle Schwellung der Schenkel, hochgradiges Ödem, keine eigentliche Starre, Gelenke frei beweglich.

Versuche an Kaninchen:

Rhodannatrium, 10 Proz.	Keine Starre (Muskelflimmern)
Monobromessigsaur. Natrium, 2 Proz.	im Verlauf von $^1/_2$ Std. hochgradige Starre
Salizylsaures Natrium, 10 Proz.	keine deutliche Starre
Benzoesaures Koffeinnatron, 5 Proz.	schnell hochgradige Starre
Antipyrin, 10 Proz.	im Verlauf von $^1/_2$ Stunde hochgradigste Starre
Salzsaures Chinin, 2 Proz.	allmählich hochgradigste Starre
Sckwefelsaures Cinchonin, 2 Proz.	allmählich sich entwickelnde Starre
Weinsaures Chinolin, 2 Proz.	keine Starre.

Demnach rufen nur Chloroform, Koffein, monobromessigsaures Natrium und Chinin und — weniger zuverlässig — Antipyrin und Cinchoninsulfat ausgeprägte Starre hervor.

v. Fürth gibt in einer Tabelle eine Übersicht über sämtliche von ihm erhaltene Resultate:

Substanz	Begünstigt Myogen-gerinnung	Begünstigt Myosin-gerinnung	Erzeugt Muskelstarre
Kalziumchlorid	sehr stark	sehr stark	nicht
Kalziumnitrat	"	"	"
Chlorammonium	stark	stark	"
Rhodannatrium	sehr stark	mäßig	"
Monobromessigsaures Natrium	mäßig	"	sehr stark
Salizylsaures Natrium	sehr stark	"	nicht
Benzoesaures Koffeinnatron	"	"	sehr stark
Koffeinsulfosaures Natron	stark	"	nicht
Antipyrin	"	stark	mäßig
Salzsaures Chinin	mäßig	sehr stark	stark
Weinsaures Chinolin	"	mäßig	nicht
Schwefelsaures Cinchonin	stark	stark	mäßig
Essigsaures Veratrin	mäßig	"	nicht
Anilinsulfat	sehr stark	"	"
Salzsaures Kokain	mäßig	mäßig	"
Salzsaures Morphin	"	"	"
Salpetersaures Strychnin	"	"	"
Salzsaures Guanidin	nicht	nicht	"
Chloroform	sehr stark	sehr stark	sehr stark.

Diese Tabelle zeigt ohne weiteres, daß sämtliche untersuchte Substanzen, welche Muskelstarre am lebenden Tiere erzeugen, das Vermögen besitzen, die Gerinnung der Eiweißkörper des Muskelplasmas zu befördern. Anderseits weisen aber zahlreiche Stoffe eine ausgesprochene Gerinnungswirkung isolierten Bestandteilen des Muskelplasmas gegenüber auf, ohne auf den lebenden Muskel eine Einwirkung zu zeigen: so das Rhodannatrium, das salizylsaure Natrium; ferner steht die Fähigkeit, Starre zu erzeugen, zu der gerinnungsbefördernden Wirkung bei einzelnen Stoffen in keinem quantitativen Verhältnis. Namentlich ist die gerinnungsbegünstigende Einwirkung des monobromessigsauren Natriums selbst bei Anwendung von 5 % Lösung eine sehr träge, während subkutan schon 0.0005 g Muskelstarre zu erzeugen vermögen (!). Es muß also einerseits Bedingungen geben, welche im lebenden Muskel die myogen- und myosinfällende Wirkung des Rhodannatriums, Natriumsalizylats etc. zu paralysieren imstande sind, anderseits muß die Wirkungsweise des bromessigsauren Natriums im Körper durch ein uns vorläufig unbekanntes Moment außerordentlich unterstützt werden. In der ersten Richtung wirkt die gerinnungshemmende Kraft des Blutes, die durch die oben erwähnten Versuche sichergestellt ist. Diese gerinnungshemmende Wirkung des Blutes erinnert lebhaft an die mehrfach am Skelettmuskel wie am Froschherzen nachgewiesene Erscheinung, daß die bereits eingetretene Starre am lebenden Tiere durch Einleitung einer lebhaften Blutzirkulation wieder zum Schwinden gebracht werden kann.

Solche Beobachtungen sind betreffs des Skelettmuskels von Brown-Sequard (Chloroform), von Schipiloff (Säuren), von Sackur (Koffein) mitgeteilt worden*). Am Froschherzen hat Heubel die durch konzentrierte Neutralsalzlösungen, Kalisalze, verdünnte Säuren, Äther, Chloroform, Chloralhydrat, Alkohol, Koffein, Veratrin, Chinin, Strychnin erzeugte ausgesprochene Starre auf Blutdurchströmung weichen gesehen. v. Fürth sah an seinen Versuchstieren die bereits ausgesprochene Starre teilweise oder gänzlich wieder zurückgehen, so beim Kaninchen nach Koffein, beim Frosch nach Koffein, Antipyrin, Cinchonin. Von den Autoren wird überein-

*) Vgl. v. Fürth, Einwirkung von Giften auf die Eiweißkörper des Muskelplasmas. Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 37, p. 409.

stimmend angegeben, daß ein solcher Rückgang der Starre nur dann zu erzielen ist, wenn die Starre nicht über eine gewisse Zeit gedauert hat. Das zweite Stadium, nämlich das der definitiven Gerinnung der Muskelsubstanz, wird für einer Rückbildung unzugänglich gehalten. — Ein Moment, das die Ausbildung der Muskelstarre begünstigt, ist vorhergegangene Arbeitsleistung des Muskels. Bei Koffeinvergiftung erstarrt schließlich die gesamte Muskulatur von Rana temporaria, auch wenn die Bewegungsfreiheit des Tieres vollständig (durch Kuraresierung) aufgehoben ist. Bei Vergiftung mit bromessigsaurem Natrium dagegen erfolgt nach POHL an einem gelähmten Gliede keine Starre; sie tritt aber sofort ein, wenn die Muskulatur des betreffenden Gliedes (künstlich — durch Willensimpuls) in Tätigkeit versetzt worden ist (s. auch weiter unten).

Die mehrfach bereits erwähnte, höchst eigentümliche Muskelwirkung des bromessigsauren Natriums ist von POHL aufgedeckt worden[110]. POHL schildert die Wirkungen der Substanz beim Frosch folgendermaßen:

„Erhält ein Frosch, gleichviel welcher Spezies, 0,0005—0,05 g monobromessigsaures Natrium, so werden bei größerer Dosis innerhalb Minuten, bei kleineren Mengen innerhalb Stunden seine Bewegungen schwerfällig, plump, dann seltener. Das Tier stellt jede spontane Bewegung ein; es treten fibrilläre Muskelzuckungen auf, hier und da erfolgt ein Streckstoß. Die Bauchmuskulatur erscheint, besonders in den Flanken, eingezogen; die Muskulatur der Gliedmaßen wird, meist nach einem besonders stark entwickelten Anfall von Muskelflimmern, steif, hart und schließlich so straff und starr, daß man das Tier wie einen geraden Stab in die Höhe heben kann. Die Muskelkonturen treten jetzt, wie an einem anatomischen Präparat, plastisch durch die Haut hervor; der Kopf des Tieres erscheint, infolge der Starre der Rückenmuskulatur, nach rückwärts gebeugt. Dabei arbeitet das Herz noch fort, aber allmählich wird die Zahl seiner Schläge geringer, und nach einiger Zeit finden wir dasselbe stillstehend, entweder in starrer Systole oder in erschlafftem Zustande."

Die Wirkung des bromessigsauren Natriums ist eine periphere: denn verhindert man (durch Unterbindung der zuführenden Gefäße) den Zutritt des Giftes zu einer Extremität, die im übrigen mit dem Zentralnervensystem im Zusammenhang steht, so verfällt dies „geschützte" Bein nicht in Muskelstarre.

POHL konstatierte dann weiter, daß an einem kuraresierten Frosch das bromessigsaure Natrium keine Starre hervorruft. Danach schien es, daß der Körper nicht auf die Muskelsubstanz einwirke, sondern etwa — erregend — auf die motorischen Endigungen, daß er also gewissermaßen einen Antagonisten des Kurare darstelle. Das ist aber nicht der Fall; das bromessigsaure Natrium wirkt tatsächlich auf die Muskulatur, aber in höchst eigentümlicher Weise. Die Muskulatur muß vorher in Tätigkeit gewesen sein, sonst verfällt sie nicht in Starre. POHL durchtrennte den einen Nervus ischiadicus und spritzte dann bromessigsaures Natrium ein: das betreffende Bein blieb normal, seine Muskulatur weich und elastisch, sein Fußgelenk frei, während der ganze übrige Körper in Starre verfiel. Reizte nun POHL das periphere Ende des durchschnittenen Ischiadicus $^1/_2$—1 Minute lang mit schwachen faradischen Strömen, so trat sofort oder innerhalb weniger Minuten Starre der betreffenden Extremität ein. Dasselbe trat am kuraresierten Frosche ein, wenn man die Muskulatur direkt eine kurze Zeit lang elektrisch reizte.

Das bromessigsaure Natrium greift also an der Muskelsubstanz an. Es bewirkt eine eigentümliche Muskelveränderung, diese geht aber in Starre nur über, wenn der Muskel durch willkürliche oder reflektorische oder durch künstlich herbeigeführte Reizung (direkt oder vom Nerven aus) zur Kontraktion veranlaßt wird. Reizt man den Muskel, ehe er in Starre verfallen, künstlich, so findet man, daß zwar nach jeder Reizung prompt Erschlaffung einsetzt (im Gegensatz zum Veratrin), daß aber die Erschlaffung immer unvollständiger und unvollständiger wird. Der Eintritt der Starre kann durch Einwirkung starker elektrischer Reize beschleunigt werden; sie tritt jedoch auch nach Anwendung schwächster elektrischer Ströme ein, und zwar etwa ebenso rasch, wenn dieselben durch Pausen unterbrochen werden, als wenn man dieselben die ganze Zeit über einwirken läßt. „Man hat daher den Eindruck, daß hier, im Gegensatz zum Veratrin, die Veränderung der Muskelsubstanz, welche die Dauerkontraktion bewirkt, sich nur langsam unter dem Einfluß des elektrischen Stromes vollzieht, ähnlich wie beim einfachen Vergiftungsversuch die Starre nicht mit einem Schlag im Gefolge einer kräftigen Bewegung auftritt, sondern sukzessive in fast regelmäßiger Steigerung sich entwickelt."

Beim Warmblüter (Kaninchen) tritt die Starre auf intravenöse Injektion von bromessigsaurem Natrium (0,07 g pro 1 kg) unter denselben Bedingungen in die Erscheinung wie beim Frosch. Beim kuraresierten Tier bleibt — wie beim kuraresierten oder entnervten Frosch — die Starre aus. Die Wirkung auf das Herz fand Pohl wechseln; es fand sich systolische, oft intensive Starre des Herzmuskels; zuweilen aber wurde diastolischer Herzstillstand beobachtet. Todesursache war dann — neben der Erstarrung der Atemmuskeln — Lähmung des vasomotorischen Zentrums.

Versuche über die Wirkungen des bromessigsauren Natriums hat auch Kraus (unter meiner Leitung) angestellt[111]). Er fand die Starre-erzeugende Wirkung am Kaninchen höchst ausgesprochen. Auf subkutane Injektion von nur 0,05 g bromessigsauren Natriums wurde nicht nur die Körpermuskulatur in Starre versetzt, so daß das ganze Tier bretthart wurde, sondern auch die Zwerchfellmuskulatur und die Herzmuskulatur, sowie auch die glatte Muskulatur der Eingeweide.

Nach den Untersuchungen von Pohl bewirkt von den chlorsubstituierten Fettsäuren die Trichloressigsäure (bezw. das trichloressigsaure Natrium) auch zu 0,3 g beim Frosch keine Erstarrung der Muskulatur. Ebensowenig tut das die Monojodessigsäure. Das dichloressigsaure Natrium bewirkt zu 0,1 g (0,05 g sind unwirksam) fibrilläre Zuckungen, dann tetanische Streckung mit Steifbleiben der Extremitäten, schließlich Starre der gesamten Muskulatur. Dieselbe Wirkung hat auch das monochloressigsaure Natrium (zu 0,1 g beim Frosch).

Santesson[91]) fand an Chinin-vergifteten Fröschen Starre der Extremitätenmuskeln eintreten, aber nur, wenn die Muskeln vorher intensiv gearbeitet hatten (also eine ähnliche Erscheinung, wenn auch nicht so charakteristisch wie beim bromessigsauren Natrium). Santesson bezeichnet die Chininstarre als Arbeitsstarre.

Bei direkter Berührung mit einer Chininlösung wird der Muskel rasch verändert: er wird unerregbar, kontrahiert, weißlich, starr, teigig und leicht zerreißlich. Auch an dem resorptiv vergifteten Chininmuskel beobachtete Santesson Abnahme der Kohäsion (s. oben S. 562).

Eine der Chinin-Arbeitsstarre ähnliche Starre stellt sich nach SANTESSON unter verschiedenen Bedingungen ein*): „Allmähliches Absterben, Ermüdung und Mißhandlung lassen solche Starre eintreten, hohe Spannung (WUNDT), starke Anstrengung, Krämpfe begünstigen sie. Absperrung der arteriellen Blutzufuhr von den Muskeln läßt nach STANNIUS die Totenstarre ziemlich schnell eintreten; Wiedereröffnung des Blutstromes kann — wenn die Starre nicht zu weit entwickelt ist — das normale Verhältnis von neuem herstellen. Von Substanzen, die bei Berührung mit einem Muskel Starre hervorbringen, bemerken wir: destilliertes Wasser, Säuren, Alkalien, Chloroform, Alkohol, Äther, gewisse flüchtige Öle (Senf-, Fenchel-, Anisöl u. a.) und vor allem mehrere spezifische Gifte, nämlich Chinin, Veratrin, Koffein (Theobromin) und Digitalin. — Die Chinin-Arbeitsstarre entsteht während des Lebens des Tieres nach Zufuhr des Giftes mittels der Blutbahnen — sicher in sehr starker Verdünnung — und nur unter der Bedingung, daß der Muskel streng gearbeitet hat. Läßt man den Frosch in Ruhe liegen oder nur von Zeit zu Zeit einige Zuckungen ausführen, so kommt die Starre viel später zustande. Der Muskel muß entweder stark tetanisiert werden oder schnell nacheinander eine große Zahl von Einzelzuckungen ausführen, um, während das Tier noch lebt, starr zu werden; in beiden Fällen begünstigt große Belastung den Eintritt des Phänomens. Unter diesen Bedingungen kann die Starre sich sehr schnell — ja in ein paar Minuten — entwickeln; es kann sogar dazu kommen, daß der wenigstens teilweise noch kontraktionsfähige Muskel zum Teil so verändert ist, daß er bei seinem Verkürzungsversuch sich selbst zerreißt.“

Außer dem Koffein, bromessigsauren Natrium, Chinin führen noch eine ganze Anzahl chemischer Substanzen beim Frosch (nicht beim Warmblüter) resorptiv Starre der Muskeln herbei, allerdings nicht so prompt wie die genannten Körper, sondern erst nach stundenlanger Einwirkung. Zuweilen tritt die Muskelstarre deutlich erst nach eingetretenem Tode bei dem Tiere in Erscheinung, aber zu einer Zeit, wo ein gleichzeitig getötetes Kontrolltier noch keine Spur einer Muskelstarre erkennen läßt.

In der geschilderten Weise verhält sich das jodsaure Natrium, das intensive (resorptive) Muskelstarre hervorruft. Weniger prompt wirkt das bromsaure Natrium, während das chlorsaure Natrium absolut keine Muskelstarre herbeiführt. Nach meinen Versuchen[112]) zeigt ein Frosch, der 0,02—0,04 g jodsaures Natrium in den Kehllymphsack erhalten, nach 3 Stunden völlige Lähmung. Das Herz zeigt systolischen Stillstand und ist weder durch mechanischen noch durch elektrischen Reiz zur Kontraktion zu bringen. Reizung der Plexus ischiadici gibt, selbst bei den stärksten Strömen, nur schwache Zuckung der Hinterextremitäten, keinen Tetanus. Nach Abhäutung der Hinterbeine zeigt sich die Adduktorenmuskulatur beider Oberschenkel wachsartig degeneriert und absolut unerregbar. Die Extensorenmuskulatur erscheint zunächst noch normal, zeigt aber elektrischer Reizung gegenüber stark herabgesetzte Erregbarkeit und schwache und träge Zuckung. Läßt man das Tier eine Zeitlang liegen, so schreitet — wiewohl doch keine weitere Zufuhr von Gift erfolgt — die wachsartige Degeneration der Muskeln rasch fort und bald

*) SANTESSON, Über den Einfluß einiger Chinaalkaloide auf die Leistungsfähigkeit der Kaltblütermuskeln. Archiv für exper. Pathol. und Pharmakologie, Bd. 30, p. 442 ff.

ist die gesamte Muskulatur starr, unerregbar. — Bei bromsaurem Natrium (Dosis 0,04 g und mehr) beobachtet man dieselben Erscheinungen; jedoch tritt die wachsartige Degeneration noch später ein und entwickelt sich voll erst nach dem Tode des Tieres.

Im Gegensatz zu dem chlorsauren Natrium bewirkt nach KERRY und ROST[113]) das hyperchlorsaure Natrium beim Frosch intensive Muskelstarre, und zwar — wie das Koffein — schon sehr bald nach der Injektion und an der Injektionsstelle zuerst und am intensivsten auftretend und von da allseitig fortschreitend. Die Wirkung ist tatsächlich eine periphere: denn unterbanden KERRY und ROST an einem Frosch die Gefäße der einen Hinterextremität und durchschnitten den Ischiadicus der anderen Extremität, so blieb auf Injektion von hyperchlorsaurem Natrium (0,03—0,045 g) in den Brustlymphsack die Muskulatur des „geschützten" Beines unverändert, die des enervierten Beines verfiel allmählich in Starre. Wurde nun an dem geschützten Bein, peripher von der Ligatur, Natriumhyperchlorat eingespritzt, so entwickelte sich rapid Starre der betroffenen Muskeln. Der kuraresierte Frosch zeigte die Muskelstarre so gut wie der bewegungsfähige. In orientierenden Versuchen über die Beeinflussung der Arbeitsleistung konnten KERRY und ROST eine anfängliche, geringe Steigerung derselben unter dem Einfluß von Natriumperchlorat konstatieren. Die Kontraktionskurve des Gastrocnemius von einem im ersten Stadium der Vergiftung befindlichen Frosch zeigte das typische Verhalten der Veratrinkurve: der Anstieg bis auf den Kurvengipfel erfolgte in normaler Weise, das Stadium der Erschlaffung aber war außerordentlich verlängert (das Absinken erfolgte zuerst rasch und steil bis zu einem gewissen Punkte, um dann einem ganz allmählichen Abfall Platz zu machen).

Eine ähnliche — späte — Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur des Frosches, wie das jodsaure oder bromsaure Natrium, äußern die Digitalissubstanzen. Am raschesten tritt die Wirkung bei den leicht löslichen Substanzen der (pharmakologischen) „Digitalisgruppe" auf, bei Helleborein und Strophantin; sie findet sich auch bei Digitalinum verum KILIANI, sowie bei Digitoxin; am spätesten erscheint sie beim Digitalisinfus. Die Endwirkung dieser Stoffe besteht in Unerregbarkeit, Trübung und Starre der Skelettmuskulatur. Sie ist in Parallele zu setzen mit der der systolischen Dauerkontraktur des Herzens regelmäßig folgenden definitiven (nicht mehr zu lösenden) Starre des Froschventrikels; nur tritt sie bedeutend später ein. Während z. B. durch eine große Dosis Strophantin oder Helleborein binnen 15 Minuten systolischer Stillstand erfolgt, ist der Beginn der Starre an den Hinterextremitäten (wo sie zuerst an den Adduktoren eintritt) nicht vor 1—2 Stunden zu konstatieren. Sie nimmt von da ab progressiv zu, wiewohl längst kein neues Gift mehr der Muskulatur zugeführt wird. Die Starre tritt auch ein, wenn man 15 Min. nach erfolgter Injektion des Helleboreins in den Kehllymphsack die zuführenden Gefäße des Beines sorgfältig abbindet. Durch das Helleborein etc. wird also eine molekulare Änderung der Muskelsubstanz angebahnt, die erst später manifest wird, dann aber rasch zu typischer Starre sich entwickelt[114]).

Änderung des elektromotorischen Verhaltens des Muskels.

Bekanntlich verhält sich im Muskel (wie im Nerven) jede erregte, wie jede in irgend einer Weise beschädigte Stelle negativ elektrisch gegen jede andere Stelle, die zur gleichen Zeit in Ruhe bezw. unversehrt ist. Wenn man an einem parallelfaserigen Muskel (Sartorius vom Frosch) das eine Ende beschädigt (quetscht, erhitzt etc.), so entsteht ein Strom von der Oberfläche des unbeschädigten Teiles nach dem verletzten Teile hin (Demarkationsstrom). In jeder verletzten Muskelfaser ist die Demarkationsfläche zwischen lebendem und totem Faserinhalt Sitz von elektromotorischer Kraft; jeder Punkt des verletzten Teiles verhält sich negativ elektrisch gegen jeden Punkt der unverletzten Oberfläche, Wie mechanische oder thermische Schädigung wirken auch chemische Einflüsse, und zwar nicht nur Alkalien oder Säuren oder Metallsalze oder andere die Muskelsubstanz stark verändernde Chemikalien, sondern auch eine Anzahl indifferenter chemischer Körper: „Muskelgifte".

Dubois-Reymond hatte bereits ausgesprochen, daß es für die Angreifbarkeit der Muskelsubstanz durch chemische Agentien kaum ein empfindlicheres Prüfungsmittel gebe, als den natürlichen Querschnitt eines parelektronomischen Muskels damit zu benetzen und die Veränderungen zu beobachten, die dadurch im elektrischen Zustande des Querschnittes hervorgebracht werden*).

Biedermann hat die Entstehung von Demarkationsströmen durch Kalisalze untersucht[117]). Es zeigte sich, daß schon nach kurzdauerndem Eintauchen des einen Endes eines stromfreien Sartorius in einen wäßrigen Auszug von Muskelfleisch (reich an saurem Kaliumphosphat) oder in stark verdünnte Lösungen verschiedener Kalisalze (KCl, KNO_3, KH_2PO_4) dasselbe stark negativ gegen jeden anderen Punkt des Muskels wird. Die Größe der Ablenkung war in vielen Fällen nur um weniges geringer, als wenn an einem mit künstlichem Querschnitt versehenen Sartorius der ableitende Bogen die Schnittfläche mit einem entsprechenden Oberflächenpunkt verbindet**). — Kalisalze setzen bekanntlich die Erregbarkeit des Muskels stark herab bezw. vernichten sie. Man sieht, daß hier verminderte Erregbarkeit Hand in Hand geht mit Negativität der Muskelsubstanz. Wie sich nun jene einfach durch Auslaugen mit physiologischer Kochsalzlösung beseitigen läßt***), so ist dasselbe auch hinsichtlich des Demarkationsstromes der Fall. Nach längerem Auswaschen erscheint der Muskel wieder, wie zu Beginn des Versuches, vollkommen stromlos und von normaler Erregbarkeit. Dasselbe Resultat läßt sich auch am stromlosen (parelektronomischen) Gastrocnemius durch Bepinseln des Achillessehnenspiegels mit den betreffenden Flüssigkeiten erzielen; der entstehende, aufsteigende Strom ist dann außerordentlich kräftig und durchaus von gleicher Ordnung wie der gewöhnliche Demarkationsstrom. Auf Abspülen mit 0,75 proz. $NaCl$-Lösung tritt wieder vollständige Stromlosigkeit ein; ein Beweis, daß der nachteilige Einfluß der Lösung sich nur auf die äußersten Enden der sich schräg inserierenden Fasern erstreckt haben kann. Nach diesen Erfahrungen scheint auch die stromentwickelnde Eigenschaft jedes künstlichen Muskelquerschnittes leicht erklärlich, da

*) Dubois-Reymond, Untersuchungen über die tierische Elektrizität, II. Bd., 2. Abt., p. 164.

**) Vgl. Biedermann, Elektrophysiologie, p. 303.

***) $NaCl$-Lösungen von 0,1 bis 2 Proz. geben nach Biedermann zu Veränderungen des parelektronomischen Zustands keine Veranlassung.

sich bei der Erstarrung der Muskelsubstanz stets saures Kaliumphosphat bildet.

STRAUB untersuchte die Entstehung von Demarkationsströmen am Froschsartorius unter dem Einfluß von Substanzen der Filixsäuregruppe [117]).

Zu den Versuchen wurde der ohne Verletzung frei präparierte M. sartorius von Temporarien benutzt (bei diesen ist der Sartorius leichter zu präparieren als bei Eskulenten). Der vorher auf seine Stromlosigkeit geprüfte Muskel wurde vertikal in einem Gestell aufgehängt. Mit seinem tibialen Ende, beschwert durch ein an der Sehne belassenes etwa 3 mm langes Stück der Tibia, tauchte er 2—3 mm tief in die zu prüfende Giftlösung. Diese befand sich in einer Menge von stets 5 ccm in einem kleinen Glasgefäße, das auf einem durch Schrauben in der Höhe verstellbaren Tischchen aufgekittet war. Die Ableitung geschah einerseits von der äußeren Oberfläche des Muskels in der Nähe des Muskeläquators, anderseits durch eine in die Flüssigkeit eintauchende Elektrode. Es wurde also gemessen die Potentialdifferenz zwischen der unverletzten Oberfläche und der in die Giftlösung eintauchenden Muskelpartie. Als ableitende Elektroden wurden die OSTWALDschen, von OKER-BLOM für die physiologische Technik modifizierten Kalomel-Normalelektroden angewendet (Beschreibung und Abbildung s. PFLÜGERS Archiv, Bd. 79, S. 534 f.). Stromprüfendes Werkzeug war ein großes Galvanometer nach D'ARSONVAL (von EDELMANN in München). Die Strommessung geschah nach der Kompensationsmethode durch Entgegenschicken eines durch eine Meßbrücke abstufbaren konstanten Stromes eines DANIELLschen Elementes.

Taucht man das tibiale Ende eines unverletzten Sartorius in eine Lösung von Filixsäure oder von einer anderen Filixsubstanz von genügender Konzentration, so erfolgt nach wenigen Sekunden ein Ausschlag des Galvanometers, der einen Strom in der Richtung des Demarkationsstromes anzeigt; der Strom nimmt an Spannung mehr und mehr zu, um sich schließlich asymptotisch einem Maximum zu nähern. Gleichzeitig beginnt der Muskel zu schrumpfen, so daß das eingetauchte Muskelende als dicke, wulstige, im Querschnitt vergrößerte Partie scharf gegen die Muskelteile oberhalb des Flüssigkeitsspiegels abgesetzt ist. Der Demarkationsstrom nach Filixsäureapplikation ist fast so groß wie der Demarkationsstrom nach Querschnitt im unvergifteten Muskelteil. Die Konzentration, die eben gerade das Maximum an Demarkationsstrom entstehen läßt, ist bei den verschiedenen Substanzen der Filixsäuregruppe verschieden. Ferner gibt es für jede Filixsubstanz eine schwächste Konzentration, die Ströme geringster Spannung (bis 10 Proz. des möglichen Demarkationsstromes) entwickelt. Für jede Giftkonzentration gibt es eine bestimmte Stärke des Demarkationsstromes. Es ist also die erreichte Intensität der Vergiftung abhängig von der in der Lösung enthaltenen Zahl der Giftmoleküle.

Durch subkutane Injektion einer genügend großen Menge von Filixsäure erzielt man am Frosch vollständige Muskellähmung, bei der direkte Erregung des Muskels, auch mit stärksten Strömen, ohne Erfolg bleibt. Filixsäure ist also ein echtes Muskelgift. Präpariert man an einem derartig gelähmten Frosch einen Sartorius frei, so entsteht bei Anlegung eines künstlichen Querschnittes kein Demarkationsstrom. Ist die Vergiftung noch nicht so weit vorgeschritten, so ist der ableitbare Demarkationsstrom nur geschwächt — entsprechend dem Sinken der Muskelerregbarkeit.

Die Filixsäure besteht aus den einzelnen Komponenten Filicinsäure, Phloroglucin und Buttersäure. Filicinsäure (bis zu 0,05-normal), Phloroglucin selbst wie Mono-, Di- und Trimethylphloroglucin (bis zu 0,04-normal), Buttersäure (bis zu 0,025-normal) sind unwirksam (erzeugen keinen Demarkationsstrom).

Filixsäure erzeugt vollen Demarkationsstrom noch in einer Konzentration von 0,0025-normal; Lösung von 0,0012-normal erzeugt nur 41 Proz. des möglichen Stromes.

Flavaspidsäure erzeugt vollen Demarkationsstrom bei 0,004-normal; 0,002-normal entwickelt nur 25 Proz. des möglichen Stromes.

Albaspidin erzeugt vollen Demarkationsstrom bei 0,004-normal; 0,002-normal entwickelt noch 74 Proz. des möglichen Demarkationsstromes. Albaspidin ist also wirksamer als Flavaspidsäure.

Filicinsäurebutanon bewirkt auch in einer Konzentration von 0,02-normal nur 21 Proz. des maximalen Demarkationsstromes.

Aspidinol entwickelt zu 0,02-normal den vollen Demarkationsstrom, ist also wirksamer als Filicinsäurebutanon. (Bei Injektion in den Lymphsack ist Aspidinol unwirksam — wohl wegen schlechter Resorption.)

Straub untersuchte weiter die Wirkung der Filixpräparate an niederen Tieren. Die Versuche ergaben, daß überall da, wo Muskulatur als selbständiges Gewebe vorhanden ist, diese schließlich völlig gelähmt wird. Beim Regenwurm wird, abgesehen von dem Schwinden der Spontankontraktionen, auch der Verlust des Muskeltonus beobachtet. Die Wirkung des Extractum filicis dürfte nach Straub auf eine Muskellähmung am Bandwurm zurückzuführen sein, die durch die wirksamen Bestandteile des Extraktes hervorgerufen wird.

Henze[119]) hat dann in derselben Weise wie Straub die Einwirkung verschiedener anderer Muskelgifte auf das elektromotorische Verhalten des Froschgastrocnemius geprüft, nämlich von Koffein, Strychnin, Muskarin, Cholin, Morphin, Kokain, Atropin, Veratrin, Protoveratrin, Antiarin, Strophantin, Helleborein, Nikotin, Chinin, Pelletierin, Physostigmin, Urethan, Chlorammonium und cyanwasserstoffsauren Salzen. Die als wirksam befundenen Stoffe brachten, wie die Substanzen der Filixgruppe, eine dauernde Änderung der Muskelsubstanz hervor. Der durch sie hervorgerufene Demarkationsstrom war — ebenso wie der durch Filixsäure — durch physiologische Kochsalzlösung nicht „auszuwaschen" (im Gegensatz zu den „Kaliströmen" Biedermanns, s. oben). — Bei den wirksamen Substanzen gibt es eine Konzentration, die den „maximalen" Demarkationsstrom entwickelt (annähernd von der Größe des natürlichen Längs-Querschnittstromes). Schwächere Konzentrationen erzeugen einen — nach einiger Zeit konstant werdenden — Strom von geringerer Stärke. Von diesem Bruchteil des Maximums kann man sich überzeugen, indem man entweder die schwache Giftlösung mit einer konzentrierten vertauscht, oder indem man einen Querschnitt durch die eintauchende Muskelpartie anlegt. — Bei manchen Substanzen (Koffein, Veratrin, Strychnin, Nikotin), ging dem normalen Demarkationsstrom eine Stromentwicklung in entgegengesetztem Sinne voraus, die vielleicht mit einem vorgängigen Exzitationsstadium in Beziehung steht.

Koffein erzeugt bei Temporarien in Lösungen von 0,1 Proz. ab den maximalen Demarkationsstrom. Bei 0,3 % Lösung wird das Maximum bereits in wenigen Minuten erreicht. Bei Eskulenten müssen dagegen gesättigte Lösungen längere Zeit wirken, ehe der volle Demarkationsstrom sich entwickelt.

Strychninum nitricum bewirkte keinen Demarkationsstrom (dagegen eine vorübergehende kleine positive Vorschwankung). Erst 1 % (!) Lösung machte das eingetauchte Muskelende negativ. Strychnin ist also wohl nicht als Muskelgift zu bezeichnen.

Muskarin wirkt zu 0,01 und 0,02 Proz. stark stromentwickelnd, und zwar sowohl bei Eskulenten wie bei Temporarien.

Cholin verändert die Muskulatur sehr stark; 0,12—0,25 % Lösungen bewirken starken Demarkationsstrom.

Morphinum hydrochloricum und sulfuricum zu 0,5 Proz. sind wirkungslos.

Cocainum hydrochloricum zu 1 Proz. ist wirkungslos.

Atropinum sulfuricum zu 0,4 Proz. ist wirkungslos.

Veratrinum aceticum entwickelt schon in ziemlich schwacher Konzentration (0,0125 %) einen Demarkationsstrom. Der Demarkationsstrom wächst aber nicht stetig an, sondern zeigt eigentümliche, starke Schwankungen: die Galvanometernadel schwankt beständig hin und her. Dabei nimmt die absolute Stromstärke immer mehr und mehr zu. Erst nach längerer Zeit, nach ca. 1 Stunde, hören die Oszillationen auf: der Demarkationsstrom hat sich auf eine bestimmte Höhe eingestellt. Fibrilläre Zuckungen dürften die Ursache der Stromschwankungen nicht sein; denn bei anderen chemischen Körpern, die den Muskel zu fibrillären Zuckungen veranlassen, werden solche Stromschwankungen nicht beobachtet. Verdünnte Sodalösungen, die die Erregbarkeit der kontraktilen Substanz außerordentlich steigern (analog wie Veratrin) und periodische Zuckungen hervorrufen können, riefen solche Stromschwankungen nicht hervor. Der durch Ätherdampf unerregbar gemachte Muskel liefert auf Eintauchen in Veratrinlösung den Demarkationsstrom (wie auch den „Kalistrom" BIEDERMANNS), aber die Stromschwankungen fallen fort; ebenso lassen sich die vorhandenen Stromschwankungen durch Ätherisieren des Muskels unterdrücken. HENZE ist geneigt, die Stromschwankungen im Sinne von BOTTAZZIS Theorie der isolierten Sarkoplasmawirkung zu erklären (siehe S. 572). Die Trägheit und Unregelmäßigkeit des Ablaufes der Stromschwankungen entsprechen im Charakter annähernd den Kontraktionen protoplasmareicher glatter Muskeln. Vielleicht sind die Oszillationen der Ausdruck negativer Schwankungen des Sarkoplasmas der Muskeln.

Protoveratrin dokumentiert sich als Muskelgift, indem es in geringen Konzentrationen schon (0,02—0,06 %) einen deutlichen Demarkationsstrom erzeugt.

Nicotinum tartaricum erzeugt zu 0,2 und 0,3 Proz. 50 bezw. 70 Proz. des maximalen Demarkationsstroms.

Chininum hydrochloricum erzeugt zu 0,15—0,3 Proz. fast maximalen Demarkationsstrom.

Pelletierinum sulfuricum ist zu 0,4 und 0,8 Proz. unwirksam.

Physostigminum salicylicum zu 0,1 Proz. erwies sich wirkungslos; 0,2 % bewirkte nach $^1/_2$ Stunde eine minimale Negativität des eingetauchten Endes.

Urethan in Lösungen bis 2 Proz. ist unwirksam.

Chlorammonium ist ein Muskelgift, wenn auch ein weit schwächeres als Chlorkalium; $\frac{1}{10}$ n. NH_4Cl bewirkt einen viel schwächeren Demarkationsstrom als $\frac{1}{10}$ n. KCl.

Cyannatrium zeigte inkonstantes Verhalten. Meist war die Wirkung folgende: 10—20 Minuten nach Applikation der Giftlösung $\left(\frac{1}{10}\text{ normal}\right)$ blieb dieselbe ganz wirkungslos; höchstens machte sich ein geringer umgekehrter Strom bemerkbar. Dann begann, oft ganz plötzlich, die reguläre Stromentwickelung. An einzelnen Sommerfröschen war aber selbst nach 30—40 Minuten langer Einwirkung absolut kein Strom zu konstatieren.

Cyankalium vereinigt die Giftigkeit des CN- mit der des K-Ions. Eine $\frac{1}{10}$ normale Lösung verursacht in kürzester Zeit einen maximalen Demarkationsstrom (während $\frac{1}{10}$ n. KCl-Lösung nur 70 Proz. der maximalen Stromstärke entwickelt).

Untersuchungen am Warmblütermuskel.

Am Warmblütermuskel sind sehr viel weniger Untersuchungen angestellt worden als an der Muskulatur des Frosches. Dies liegt einmal daran, daß der Froschmuskel für Untersuchungen sich weit handlicher und bequemer erweist: er kann in ein kleines Myographion eingespannt werden; er erhält sich undurchblutet oder außerhalb des Körpers lange Zeit relativ unverändert; es braucht bei ihm auf die Temperatur nicht besondere Rücksicht genommen zu werden. Vor allem aber ist die Wirkung der Muskelgifte weit eklatanter beim Kaltblüter- als beim Warmblütermuskel aus dem einfachen Grunde, weil der Warmblüter intensiver auf die anderen, die Muskelwirkung fast regelmäßig begleitenden pharmakodynamischen Wirkungen (auf Zentralnervensystem, Atmung, Herz etc.) reagiert, so daß das Tier früher stirbt, ehe die Veränderungen an der Muskulatur manifest werden.

Systematische Muskeluntersuchungen am Warmblüter stellte zuerst ROSZBACH[120—122] an.

Er durchschnitt Kaninchen zwecks Immobilisierung das Rückenmark an der Halswirbelsäule und leitete an dem tracheotomierten Tiere künstliche Atmung ein. Der Nervus ischiadicus wurde hoch oben am Oberschenkel frei präpariert und dann mit starkem Faden abgebunden; an das periphere Ende wurde eine Elektrode für tiefliegende Nerven angelegt und dieselbe durch Nähte an der Haut immobilisiert. Das Tier wurde an das Operationsbrett festgebunden, der Oberschenkelknochen außerdem durch Eisenstifte unverrückbar an das Brett fixiert (zur Vermeidung von Stößen durch Zuckungen oder allgemeine Krämpfe des Tieres). In die Vena jugularis wurde eine Kanüle zur Einspritzung der zu untersuchenden Flüssigkeit eingebunden. Die Sehne des Wadenmuskels wurde durch Hautschnitt bloßgelegt, frei präpariert, unten abgeschnitten und mit einem Faden versehen; die Haut unterhalb der Sehne wurde wieder zusammengenäht. Der an der Sehne befestigte Faden lief über eine Rolle hinweg — zu einem senkrecht schreibenden — oder auch direkt zu einem horizontal schreibenden Muskelschreiber. An den Schreibhebel wurden entweder Gewichte angehängt oder diese durch eine gespannte Stahlfeder ersetzt. Gereizt wurde durch Öffnungsschlag.

Kurare. Spritzt man Kaninchen sehr kleine Dosen Kurare unter die Haut oder in die Vene, so werden (bei gleichbleibender Reizstärke)

bei indirekter Reizung (vom Nerven aus) die Maximalzuckungen höher als vor der Vergiftung. Gleichzeitig werden die Zuckungskurven kürzer; die Abkürzung betrifft namentlich den absteigenden Teil der Zuckungskurve. Der Winkel zwischen auf- und absteigendem Teil wird spitzer; die erste steile Abfallslinie des absteigenden Teiles wird länger, der übrige Teil kürzer; die Zuckungsdauer wird um mehr als die Hälfte kleiner als im normalen Zustande. Steigert man die Kuraredosis, so werden die Zuckungen immer niedriger (gleichzeitig länger), bis schließlich die typische Kurarewirkung eintritt, Reizung vom Nerven aus gar keinen Erfolg mehr hat. Es ergibt sich also, daß Kurare auf gewisse Teile des Nervmuskelpräparates des Kaninchens in kleinsten Dosen erregbarkeitserhöhend (in größeren lähmend) wirkt. — Reizte man bei kleinsten Kuraregaben den Muskel direkt, so zeigte sich ebenfalls Erhöhung der Zuckungen, jedoch nicht immer; bei manchen Muskeln trat nach Kuraresierung bei direkter Reizung keine höhere Zuckung ein, wiewohl bei indirekter Reizung die Zuckungen sogar bedeutend erhöht waren. Spritzt man so viel Kurare ein, daß indirekt keine Zuckungen mehr erfolgen, so bleibt, wie bekannt, der Muskel direkt erregbar; die Muskelzuckungen sind aber dann stets niedriger als im normalen Zustand. Es tritt also mit dem Erlöschen der indirekten Erregbarkeit auch eine Verminderung der Erregbarkeit der Muskelfasern ein.

Guanidin. Das Guanidin bewirkt beim Warmblüter wie beim Kaltblüter fibrilläre, faszikuläre und gruppenweise Muskelzuckungen, die bei Nervendurchschneidung bestehen bleiben, nach Kuraresierung aber wegfallen. Bei intravenöser Injektion von Dosen über 0,1 g Guanidin nahm bei indirekter Reizung die Höhe der Zuckungen beträchtlich zu; dabei änderte sich die Form der Zuckungskurve dahin, daß das Maximum der Zuckung länger bestehen blieb, und daher der auf- und absteigende Teil der Kurve nicht mehr in einem spitzen Winkel, sondern durch eine kurze, fast horizontale Linie miteinander verbunden wurden; auch dauerte es längere Zeit, bis der absteigende Teil der Kurve wieder zur Abszisse zurückkehrte. Gleichzeitig zeigten sich bei direkter Reizung in diesem Stadium die Maximalzuckungen des Muskels nicht erhöht. Wurde aber die Dosis gesteigert (bis 0,8 g Guanidin), so stieg nunmehr auch bei direkter Reizung die Zuckungshöhe an.

Veratrin. Es wurden einmal Versuche angestellt, bei denen Veratrin in kleinsten Mengen mehrmals nacheinander eingespritzt wurde, sodaß das Tier längere Zeit am Leben blieb, und zweitens Versuche mit einer einmaligen, größeren, rasch tödlich wirkenden Dosis. Bei der ersteren Form der Vergiftung trat erst nach mehrfachen zugeführten Dosen von 0,001—0,002 g eine typische Veränderung der Muskelkurve zutage. Die Höhe der Kurve war gesteigert, zuweilen bis aufs Doppelte, und zwar sowohl bei indirekter wie bei direkter Reizung. Weiterhin trat die für Veratrin charakteristische Kontraktur auch am Kaninchenmuskel ein: der erste Teil der Kurve stieg, wie im normalen Zustand, steil in die Höhe (und zwar mehr als doppelt so hoch); das Stadium der Verkürzung dauerte aber eine Zeitlang an und nahm dann nur sehr allmählich ab, sodaß der zweite Teil der Kurve fast eine gerade Linie bildete, die in einem fast rechten, abgerundeten Winkel sich von dem senkrecht aufsteigenden abtrennte und nur sehr langsam, ohne jede Knickung, wieder auf die Abszissenlinie zurückkehrte. Diese Steigerung der Hubhöhen dauerte noch eine Weile fort, nahm dann aber von selbst wieder ab, und der Muskel ermüdete nun um ein bedeutendes rascher als ein unvergifteter, normaler

Muskel; sehr bald wurden vom Nerven aus gar keine Zuckungen mehr hervorgerufen, und auch bei direkter Reizung des Muskels wurden nur bei den stärksten Reizen Minimalzuckungen ausgelöst. Bei Einspritzung großer Dosen (0,03 g), die rasch (in wenigen Minuten) tödlich wirkten, ergaben sich sofort die charakteristischen Veränderungen der Kurvenform, aber die Zuckungshöhe war niedriger als im Normalzustande und nahm sehr rasch progressiv ab.

ROSZBACH stellte dann weiter (mit HARTENECK) Ermüdungsversuche am Warmblütermuskel an. Der Warmblütermuskel ist sehr schwer zu ermüden. Er kann mehrere Zehntausende von Einzelzuckungen (bei Reizintervallen von 1 Sekunde) ausführen, wobei die Zuckungshöhe erst rasch, dann aber ganz allmählich sinkt. Ganz zu Anfang wird häufig ein Ansteigen der Zuckungshöhe (BOWDITCHsche Treppe), sowie ein nach den einzelnen Reizungen zurückbleibender tonischer Zustand (TIEGELsche Kontraktur, HERMANNscher Verkürzungsrückstand) beobachtet.

Veratrin zeigt eine bedeutende erholende Einwirkung auf den ermüdeten Muskel. Kleine Gaben Veratrin konnten den bereits stark ermüdeten Muskel zu Zuckungen bringen, die vierfach höher waren, als vor der Einspritzung. Diese Steigerung trat entweder sogleich nach der Einspritzung auf oder entwickelte sich innerhalb der nächsten 20 bis 30 Zuckungen allmählich zu ihrer höchsten Höhe. Von der starken Erholung fiel entweder die die Gipfel der Zuckungsmaxima verbindende Linie schnell auf die Höhe herab, die der Muskel vor der Injektion erreicht hatte, oder es dauerte die Erholung längere Zeit an, und die Ermüdungslinie fiel erst allmählich wieder auf den vor der Ermüdung innegehabten Stand zurück. Der Abfallswinkel der die Höhen verbindenden Linien wurde unmittelbar nach dem Eintreten der Veratrinwirkung steiler, als er vorher war, vorausgesetzt, daß die Veratrineinspritzung in späteren Stadien der Ermüdung gemacht wurde; nach nnd nach wurde er wieder genau wie unmittelbar vor der Einwirkung, d. h. die Höhendifferenz der einzelnen Zuckungen nahm alsbald nach der Veratrineinspritzung zu, später wieder ab.

Die Einwirkung des Colchicins auf den Warmblütermuskel wurde von JAKOBY studiert[85]). Sie ist ganz analog der auf den Kaltblütermuskel (s. oben S. 554). JAKOBY brachte die Achillessehne des Kaninchens (unter Erhaltung der Blutzirkulation im Muskel) mit einem Schreibhebel in Verbindung. Die bei direkter Reizung des Muskels gewonnenen Kurven zeigten sowohl für Oxydicolchicin wie für Colchicin einen Verkürzungsrückstand, wie er für Veratrin charakteristisch ist. Außerdem wurde dieselbe leichte Muskelermüdbarkeit wie beim Frosch konstatiert.

Das Kosotoxin erweist sich wie für den Kaltblüter, so auch für den Warmblüter als intensives Muskelgift (HANDMANN[88])) (s. oben S. 555). Beim kosotoxinvergifteten Kaninchen (0,03 g Kosotoxin subkutan) war die Muskellähmung im Gegensatz zum Frosche mit dem Eintritt des Todes eine fast absolute; auch die stärksten Ströme bewirkten bei sofortiger Bloßlegung und Reizung der Muskeln nur noch einzelne fibrilläre Zuckungen. Wie schwerwiegend der Chemismus des Säugetiermuskels durch Kosotoxin verändert wird, geht daraus hervor, daß schon in den ersten 5—10 Minuten nach dem Tode eine hochgradige Starre fast aller Skelettmuskeln vorhanden war. Die allmähliche Lösung der Starre erfolgte nach 18 bis 24 Stunden.

SANTESSON hat Versuche an Warmblütern über die Wirkung der Chininsalze auf den Muskel angestellt[124]).

Zu den Versuchen dienten Kaninchen. Dieselben wurden durch Verabreichung von 2—3 g Äthylurethan in den Magen narkotisiert. Außerdem wurde der Nervus ischiadicus des zu untersuchenden Beines am Oberschenkel durchschnitten. Der Condylus externus femoris wurde (bei Bauchlage des Tieres) durch eine starke eiserne Spitze fixiert; die Achillessehne wurde frei präpariert und durch einen starken Haken und Faden mit einem Schreibhebel verbunden, der sich in der Horizontalebene bewegte und auf der liegenden BALTZAHRschen Trommel schrieb. (Der Muskelhebel war 16,5 cm lang; der Ansatz des Fadens war 1,65 cm von der Hebelachse entfernt, die Vergrößerung also eine zehnfache.) Der Muskel arbeitete mit Überlastung. Es wurde dem Muskel eine Anspannung von 150 g gegeben, der Hebel an der Gewichtsseite unterstützt und dann sukzessive mit größeren Gewichten belastet. Die Reize (einzelne Öffnungsinduktionsschläge) wurden dem Muskel direkt zugeführt. — Die Injektion des Giftes erfolgte in die Vena jugularis.

Kontrollversuch mit Injektion von 0,7 % NaCl-Lösung.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
150	2,1	315,0	
200	1,7	**340,0**	
250	1,29	322,5	
300	1,01	303,0	
350	0,74	259,0	
400	0,51	204,0	
450	0,3	135,0	
500	0,1	50,2	
550	0	0	
150	2,1	—	1928,5

Injektion von 10 ccm 0,7 % Kochsalzlösung in die Vena jugularis. Derselbe Muskel, 14 Min. nach der Injektion.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
150	2,24	—	
200	2,03	406,0	
250	1,62	405,0	
300	1,44	**432,0**	
350	1,22	427,0	
400	0,95	380,0	
450	0,79	355,0	
500	0,58	290,0	
550	0,39	214,5	
600	0,20	120,0	
650	0,09	58,5	
700	0	0	
150	2,32	348,0	3436,5

Derselbe Muskel, 2 Std. 6 Min. nach der Injektion.

150	2,0	—	
200	1,89	378,0	
250	1,55	387,5	
300	1,37	411,0	
350	1,18	**413,0**	
400	0,94	376,0	
450	0,72	324,0	
500	0,52	260,0	
550	0,3	165,0	
600	0,13	78,0	
650	0	0	
150	2,3	345,0	3137,5

Aus diesem Versuche geht hervor, daß die mechanische Arbeit nach Injektion einer indifferenten Flüssigkeit recht bedeutend (bis um 80 Proz.) in die Höhe gehen kann.

SANTESSON schloß an den eben aufgeführten Versuch einen Versuch mit intravenöser Injektion von 0,1 g Chininum lacticum an (10 ccm 1 % Chininlösung in 0,7 % NaCl-Lösung). (Die Reflexerregbarkeit war darauf stark erhöht).

Gastrocnemius, 42 Min. nach der Injektion.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
150	2,62	393,0	
200	2,42	484,0	
250	2,1	525,0	
300	1,9	570,0	
350	1,69	591,5	
400	1,49	596,0	
450	1,42	639,0	
500	1,3	**650,0**	
550	0,98	539,0	
600	0,78	468,0	
650	0,54	351,0	
700	0,33	231,0	
750	0,19	142,5	
800	0	0	
150	2,62	—	**6180,0**

Gastrocnemius, 1 Std. 32 Min. nach der Injektion.

Belastung in g	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in gmm	Summe in gmm
150	2,33	349,5	
200	2,16	432,0	
250	1,9	475,0	
300	1,6	480,0	
350	1,38	**483,0**	
400	1,1	440,0	
450	0,9	405,5	
500	0,6	300,0	
550	0,39	214,5	
600	0,21	126,0	
650	0,09	58,5	
700	0	0	
150	2,23	—	**3763,5**

II. Kaninchen, narkotisiert durch 3 g Urethan; Ischiadicus durchschnitten.

Normaler Gastrocnemius: absolute Kraft = 450 g; größte Einzelleistung = 240 gmm (bei 200 g Belastung); Totalarbeit = 961,0 gmm.

Intravenöse Injektion von 0,1 g Chininum lacticum.

Gastrocnemius, 6 Min. nach beendigter Injektion: absolute Kraft = 600 g; größte Einzelleistung = 327 gmm (bei 300 g); Totalarbeit = 2181,5 gmm.

(Periodische Schüttelfröste: dieselben können auch reflektorisch hervorgerufen werden.)

Gastrocnemius, 51 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 550 g; größte Einzelleistung = 308 gmm (bei 200 g); Totalarbeit = 1820,0 gmm.

Gastrocnemius, 2 St. 16 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 500 g; größte Einzelleistung = 258 gmm (bei 200 g); Totalarbeit = 1319,0 gmm.

Gastrocnemius, 3 St. 50 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 500 g; größte Einzelleistung = 280 gmm (bei 200 g); Totalarbeit = 1288,5 gmm.

III. Kaninchen, narkotisiert durch 3 g Urethan; in Watte gehüllt; Ischiadicus durchschnitten.

Normaler Gastrocnemius: absolute Kraft = 550 g; größte Einzelleistung = 284 gmm (bei 200 g); Totalarbeit = 1546,5 gmm.

Derselbe Muskel, 2 St. 15 Min. später: absolute Kraft = 450 g; größte Einzelleistung = 236 gmm (bei 200 g); Totalarbeit = 961,5 gmm.

Intravenöse Injektion von 0,07 g Chininum muriaticum.

Gastrocnemius, 4 Min. nach beendeter Injektion: absolute Kraft = 550 g; größte Einzelleistung = 347,2 gmm (bei 200 g); Totalarbeit = 1932,0 gmm.

Gastrocnemius, 41 Min. nach der Injektion: absolute Kraft = 500 g; größte Einzelleistung = 300 gmm (bei 200 g); Totalarbeit = 1376,5 gmm.

Gastrocnemius, 2 St. 21 Min. nach der Injektion; absolute Kraft = 450 g; größte Einzelleistung = 286 gmm (bei 200 g); Totalarbeit = 1101,5 gmm.

Nochmalige Injektion von 0,07 Chininum muriaticum.

Gastrocnemius, 2 Min. nach beendeter zweiter Injektion: absolute Kraft = 550 g, größte Einzelleistung = 400 gmm (bei 250 g); Totalarbeit = 2034,5 gmm.

Die Versuche zeigen, daß die Arbeitsleistung des Kaninchenmuskels auf intravenöse Chinininjektion ganz bedeutend — bis auf das Zwei- bis Dreifache — zunimmt. Die hohe Steigerung der Arbeitsfähigkeit des Muskels ist schon wenige Minuten nach Beendigung der Injektion ausgesprochen.

Santesson prüfte dann weiter, ob etwa die Änderungen der Muskelleistung von Änderungen der Vasomotion bedingt seien. Er führte zeitweilige Abklemmungen der Bauchaorta aus und untersuchte die Muskelarbeit während der Abklemmung einmal beim unvergifteten Tier und zweitens nach intravenöser Chinininjektion. Wird die Zirkulation im Muskel dauernd unterbrochen, so steigt anfangs das Leistungsvermögen (Ludwig und Schmidt), um dann schnell bis Null abzusinken (Stenson). Bei temporärer, etwa 10—20 Minuten dauernder Unterbrechung der Zirkulation im Muskel bleibt die Arbeitsfähigkeit desselben lange Zeit ziemlich unvermindert erhalten (unmittelbar nach dem Abschluß der Zirkulation steigt jedesmal die Arbeitsleistung). Nach Injektion von Chininlösung ist auch bei temporärem Abschluß des Blutes die Arbeitsfähigkeit des Muskels bedeutend (bis 80 Proz.) erhöht. Dies beweist, daß das Chinin unabhängig von gleichzeitigen Veränderungen der Zirkulation seine Muskelwirkung ausübt.

Sind die Versuche über Muskelwirkung an warmblütigen Tieren verhältnismäßig wenig zahlreich, so sind anderseits eine große Anzahl von Untersuchungen über die **Einwirkung gewisser Pharmaka auf die Muskelermüdung** am Menschen angestellt worden. Man bedient sich zu diesen Versuchen des Ergographen, eines Instrumentes, das Mosso, der sich zuerst systematisch mit derartigen Untersuchungen beschäftigt hat, angegeben hat. Fig. 83 zeigt den Mossoschen Ergographen. Derselbe besteht aus einem Brett B, auf dem der Unterarm ruht. Auf dem Kissen A kommt der Handrücken, in U der obere Teil des Unterarmes zu liegen, der Halter C umgreift und fixiert das Handgelenk. Vorn sind zwei metallische Röhren befestigt, in die der zweite und vierte Finger gesteckt werden. Durch diese zwei Röhren wie durch die Klammer um das Handgelenk ist die Hand unverrückbar fixiert. Zur Arbeitsleistung dient der Mittelfinger. Um diesen wird an der Mittelphalange eine Schnur befestigt, welche die Belastung L und den Schreibhebel S trägt. Der Schreibhebel zeichnet auf einem langsam rotierenden Zylinder die Kontraktionen des Muskels — etwa doppelt vergrößert — auf.

Fig. 83. Mossos Ergograph.

Der Ergograph erlaubt, worauf es ja offenbar ankommt, einen ganz bestimmten Muskel (den Fingerbeuger) isoliert arbeiten zu lassen.

Wie oben erwähnt, vermag der Warmblütermuskel eine riesige Anzahl von Einzelzuckungen zu vollführen (mehrere Zehntausende), wenn er unbelastet ist. Auch der menschliche Fingerbeuger vermag eine „unbegrenzte" Zahl von Kontraktionen auszuführen, wenn er kein oder nur ein geringes Gewicht (unter 500 g) in Intervallen von 1—2 Sekunden zu heben hat. Ganz anders, wenn ihm eine größere Arbeit zugemutet wird, wenn er z. B. ein Gewicht von 2 kg alle zwei Sekunden heben soll; dann ermüdet der Muskel in kürzerer oder längerer Zeit; die Höhe der Zuckungen nimmt ununterbrochen ab, bis endlich die Versuchsperson es nicht mehr vermag, die Belastung zu heben. (Wird das Gewicht nunmehr vermindert, so vermag der Muskel — ohne Erholungspause — mit dieser kleineren Belastung wiederum eine Reihe von Zuckungen zu vollführen.) Der allgemeine Verlauf der Ermüdungskurve gestaltet sich entweder so, daß sie beim Beginn der Arbeit rapid, gegen das Ende zu weniger rasch abnimmt (s. Fig. 84a), oder so, daß die Abnahme zu Beginn gering, gegen das Ende zu schnell ist (s. Fig. 84b). Nach Mosso hat jedes Individuum seine eigenartige Ermüdungskurve, weshalb die von den verschiedenen Individuen geschriebenen Kurven leicht voneinander zu unterscheiden sind. Die Gesamtarbeit, die bis zum Eintritt völliger Ermüdung geleistet wird, erhält man, indem man bei jeder einzelnen Zuckung das Gewicht mit der Hubhöhe multipliziert und die Summe dieser sämtlichen Produkte nimmt. Diese Gesamtarbeit ist na-

türlich für die einzelnen Individuen sehr verschieden; ein kräftiges Individuum leistet mehr als ein schwächliches, ein Geübter mehr als ein Ungeübter. Durch Trainieren gelingt es, die Leistung in kurzer Zeit um über 100 Proz. zu steigern.

a b

Fig. 84. Ermüdungskurven vom Menschen.

Die Ermüdungskurve wird durch mannigfaltige Einflüsse wesentlich verändert. Eine sehr große Rolle spielt die Frequenz der Reize (die Kontraktionen werden entweder durch Willensakte herbeigeführt — z. B. kontrahiert die Versuchsperson nach den Schlägen eines Metronoms alle 1, 2, 3 etc. Sekunden den Finger — oder durch elektrische Reizung, am besten durch kurzdauernde tetanisierende Ströme). Die Erschöpfung tritt um so schneller ein, je geringer das Intervall zwischen zwei Kontraktionen ist. In Fig. 85a (Belastung 6 kg, Kontraktion einmal jede

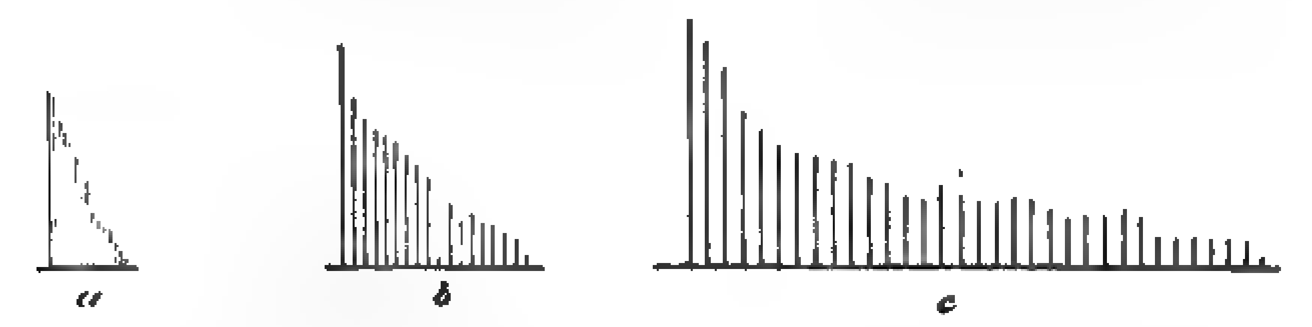


Fig. 85. Ermüdungskurven bei verschiedenen Reizintervallen.

Sekunde) finden nur 14 Kontraktionen bis zur völligen Erschöpfung statt; Gesamtarbeit = 0,912 kgm. In Fig. 85b (Belastung 6 kg, Kontraktion jede zweite Sekunde) ist die Anzahl der Kontraktionen 18, die Gesamtarbeit = 1,08 kgm. In Fig. 85c (gleiche Belastung, Kontraktion jede vierte Sekunde) ist die Anzahl der Kontraktionen 31, die Gesamtarbeit = 1,842 kgm. Bei einem Rhythmus von 10 Sekunden zwischen jeder Einzelkontraktion erschien (bei gleicher Belastung von 6 kg) gar keine Ermüdung. Es genügte also, trotz starker Belastung (6 kg), eine Pause von 10 Sekunden, um den Muskel jedesmal völlig ausruhen zu lassen*).

Wenn der Muskel in schnellem Rhythmus sich müde gearbeitet hat, so braucht er nach Maggiora, um sich vollständig zu erholen (d. h. genau die gleiche Arbeit wieder zu leisten), $1^1/_2$ bis 2 Stunden. Die letzten (mühsamen) Kontraktionen sind am schädlichsten. Wenn dieselben fortgelassen werden, so erholt sich der Muskel in weit kürzerer Zeit vollständig wieder.

*) Vgl. Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie, 2. Aufl., S. 45 ff.

Nach LOMBARD tritt nach scheinbar völliger Erschöpfung durch eine Reihe Hebungen eines größeren Gewichtes bereits nach 2 Minuten eine relative Erholung ein, so daß der Muskel wieder eine Reihe von Zuckungen vollführen kann. Dieses Spiel von Erholung und Ermüdung wiederholt sich unter Abnahme der Leistungen, bis definitive Erschöpfung eintritt. Dann muß eine Pause von 2 Stunden bis zur vollständigen Erholung eingeschoben werden. Diese Periodik in der Ermüdung tritt indessen nur bei willkürlichen, nicht aber bei durch künstliche Reizung herbeigeführten Kontraktionen auf, beruht also auf Vorgängen im Zentralnervensystem.

Hunger, Mangel an Schlaf, Blutleere setzen das Leistungsvermögen beträchtlich herab und beschleunigen das Eintreten der Erschöpfung. Die Leistungsfähigkeit wird erhöht durch Ruhe, Nahrungsaufnahme sowie Massage. Die Massage wirkt zum Teil dadurch, daß sie durch die hervorgerufene lebhaftere Blutzirkulation die Ernährung des Muskels verbessert, zum Teil dadurch, daß sie die Stoffwechselprodukte des Muskels („Ermüdungsstoffe") rascher wegführt. Interessant ist, daß die Ermüdung der einen Muskelgruppe einen deutlichen Einfluß auf andere Muskeln ausübt; Ermüdung der Beine beschleunigt z. B. die Ermüdung der Arme.

Die Ermüdungskurve ist durchaus nicht allein von der Beschaffenheit der Muskelsubstanz abhängig; sie ist in hohem Grade beeinflußt von dem Verhalten des Zentralnervensystems. Dies zeigt sich, wenn abwechselnd durch Willensimpulse und durch künstliche (faradische) Reizung Kontraktionen des Mittelfingers herbeigeführt werden. Bei einer Reihe willkürlicher Kontraktionen in einem Intervall von 2 Sekunden waren die 40.—42. Kontraktion schon sehr klein. Nun wurde der Nervus medianus gereizt: die künstlich hervorgerufenen Kontraktionen waren beträchtlich größer als die letzten willkürlichen. Nach 30 Sekunden wurde die künstliche Reizung ausgesetzt und mit den willkürlichen Kontraktionen wieder angefangen: die hierdurch erzielten Kontraktionen waren sehr groß. Man sieht, wie die Elektrizität Kontraktionen zu einer Zeit erzeugt, wo dies durch den Willen unmöglich ist, sowie daß nach einer kurzen Ruhezeit der Wille wieder starke Kontraktionen hervorrufen kann. Aus diesem Versuche geht der zentrale Anteil der Ermüdung deutlich hervor. Wir lassen ja den Muskel sich nicht erholen, da wir ihn mittels des auf den Nerven applizierten elektrischen Reizes weiter in Kontraktion versetzen. In dieser Zwischenzeit aber erholt sich der Wille, und wenn er wieder in Tätigkeit tritt, so macht er den Muskel kräftiger zucken.

Rein geistige Arbeit vermag die Muskelermüdung außerordentlich zu beschleunigen. Man könnte glauben, daß die Ermüdung hier eine rein zentrale sei; die Sache ist jedoch viel komplizierter; denn es zeigt sich dasselbe Resultat, wenn man an einem durch geistige Arbeit Ermüdeten den Nervus medianus bezw. direkt die Beugemuskeln des Fingers reizt.

Man kann nun fragen: Unter welchen Verhältnissen wird die größtmöglischste Muskelarbeit geleistet? Wenn ein Mensch Muskelkontraktionen ausführt, bei welchen die mechanische Arbeit (das Produkt Gewicht mal Hubhöhe) dieselbe ist, aber Belastung und Hubhöhe in umgekehrtem Verhältnis variieren, so tritt die Ermüdung bei stärkerer Belastung viel früher ein als bei geringerer Belastung. Daraus folgt, daß die Stärke der Belastung, nicht die absolute Größe der mechanischen Arbeit für die Ausdauer bei der Muskelarbeit in erster Linie maßgebend ist. Ist die

Belastung zu klein, so kann der Muskel selbstverständlich keine bedeutende Arbeit leisten. Es wird also das größte Arbeitsquantum bei einer mittleren Belastung erhalten werden.

Charakteristisch für den ermüdeten Muskel ist, daß die der Arbeitsleistung entsprechende CO_2-Abgabe und O-Aufnahme größer ist als beim normalen Muskel, daß also die Ausnutzung der Energie beim ermüdeten Muskel eine ungünstigere ist. (Vergl. Kap. X.)

Bei der Beurteilung der Änderung der Ermüdungskurve durch Pharmaka ist stets auseinander zu halten, was direkte Wirkung auf den Muskel, was indirekte Beeinflussung desselben — durch Einwirkung auf das Nervenzentrum oder die Nervenendigungen, wie durch Einfluß auf den Blutkreislauf — ist. Psychische Einflüsse sind auf den Ablauf der Ermüdungskurve beim Menschen von größtem Einfluß. Durch einen energischen Willensakt oder durch Beeinflussung von außen (direkte Aufforderung, Suggestion) vermag der scheinbar vollständig ermüdete Muskel wieder eine Anzahl Zuckungen zu vollführen. Durch Pharmaka, welche die Erregbarkeit der motorischen Rindenzentren erhöhen, wird also der Muskelermüdung entgegengearbeitet werden, ohne daß der Muskel selbst leistungsfähiger geworden ist. — Weiterhin ist von großem Einfluß das Ermüdungsgefühl; wird dasselbe durch Beeinflussung der sensorischen Zentren herabgesetzt, so wird der Muskel — bei sonst gleichen Verhältnissen — eine längere Reihe von Zuckungen aufschreiben können als normal. Es kommt ferner in Betracht die Erregbarkeit der motorischen Nervenendapparate im Muskel; ist dieselbe gesteigert, so wird der gleiche (vom Willen oder durch Nervenerregung) zugeleitete Impuls einen stärkeren Effekt haben. — Schließlich wird eine Änderung der Blutdurchströmung mächtig auf die Leistungsfähigkeit des Muskels einwirken; ein intensiver durchströmter Muskel wird einerseits mehr Ernährungsstoffe zugeführt und die Verbrennungsprodukte rascher fortgeführt erhalten. — Bei Versuchsreihen über die Einwirkung von Pharmacis ist stets darauf Rücksicht zu nehmen, daß durch häufig (täglich durch längere Zeit hindurch) vorgenommene Versuche der Muskel trainiert wird, so daß die späteren Versuche eine oft bedeutend vermehrte Leistung ergeben, die man dann natürlich nicht auf die Rechnung des Pharmakons setzen darf.

Es macht für gewisse Stoffe einen großen Unterschied aus, ob ihre Einwirkung auf den frischen, unermüdeten oder auf den ermüdeten, abgearbeiteten Muskel geprüft wird. Manche Stoffe äußern keinen Einfluß auf den frischen Muskel, während sie auf den ermüdeten Muskel eine deutliche positive (ermüdungshemmende) Wirkung entfalten. Auch diese Wirkung kann wiederum eine direkte (Steigerung der Muskelerregbarkeit oder der kontraktilen Kraft) oder eine indirekte (s. oben) sein. Für Zucker wie auch für Alkohol, die im Organismus verbrannt werden, also Energiequellen, Nährstoffe, darstellen, kommt auch noch folgendes in Betracht: Unter normalen Umständen hat der arbeitende Muskel ein überreiches Verbrennungsmaterial zur Verfügung, und es wird dann kaum etwas ausmachen, wenn zu dem großen Vorrat noch ein geringes Plus hinzukommt. Wenn aber durch sehr starke, anhaltende Arbeit der gesamten Muskulatur das ursprünglich vorhandene Nährmaterial verbraucht ist, so kann nunmehrige Zufuhr von Zucker oder von Alkohol tatsächlich als Kraftquelle dienen. Dementsprechend vermag Zuckerdarreichung die Arbeitsleistung der ermüdeten Körpermuskeln zu steigern, weshalb Zuckerzufuhr bei anstrengenden Märschen, Bergbesteigungen em-

pfohlen wird. Das theoretisch ja sehr einleuchtende Verfahren hat praktisch eine Grenze darin, daß große Mengen starker Zuckerlösung von manchen Individuen nur mit Widerwillen genommen werden, bei anderen Magenverstimmung herbeiführen, wodurch dann die günstige Wirkung vielfach überkompensiert wird. Der Alkohol übt in den Mengen, die genommen werden müßten, um als Energiespender in Betracht zu kommen, bereits deutlich lähmende Wirkungen aus, daher auch von Sportsleuten, Radfahrern, Bergsteigern der Alkohol während der Ausübung der Muskelleistung erfahrungsgemäß gemieden wird.

Alkohol. Die ersten Versuche über die Einwirkung des Alkohols auf die Muskelarbeit stellten KRÄPELIN und DEHIO 1892, und zwar an sich selbst an[129]). Die Ergebnisse der Versuche der beiden Experimentatoren waren nicht übereinstimmend: die Arbeitsleistung DEHIOS war während einer halben Stunde herabgesetzt, die Muskelarbeit KRÄPELINS war anfangs vermehrt, aber bald darauf schnell verringert. SARLO und BERNARDINI fanden dann nach dem Genusse von 70 g Rum eine geringe Steigerung ihrer Arbeitsleistung. Die Versuche der vier genannten Autoren waren am Dynamometer angestellt, welches Instrument feinere Beobachtungen über den Ablauf der Muskelermüdung nicht erlaubt.

Mit dem Ergographen hat zuerst LOMBARD[130]) einige wenige Versuche über die Wirkung des Alkohols auf die Muskelarbeit angestellt. Er fand auf kleine Mengen „Claret“ oder „Whiskey“ eine deutliche Steigerung der Arbeitsleistung ohne nachfolgende Abnahme. Es handelt sich dabei aber nicht um eine Muskelwirkung, sondern um eine zentrale Wirkung, eine beträchtliche Zunahme der motorischen Reizerregung. Dies geht aus Versuchen mit abwechselnder willkürlicher und elektrischer Reizung hervor.

	Arbeitsleistung durch 50 willkürliche Kontraktionen	Arbeitsleistung durch 50 durch elektrische Reizung hervorgerufene Kontraktionen
Normal	27,0 kgm	22,8 kgm
Nach Alkohol	43,4 „	18,4 „

Eine große Anzahl Versuche an sich und anderen hat v. FREY angestellt[131]). Er gelangte zu folgenden Resultaten: „Der Genuß mäßiger Quantitäten alkoholischer Getränke hat einen nachweisbaren Einfluß auf die Arbeitsleistung der Muskeln, und zwar ist die Wirkung auf den nicht ermüdeten und den ermüdeten Muskel wesentlich verschieden. Bei dem nicht ermüdeten Muskel verursacht der Alkohol eine Verminderung der maximalen Einzelleistungen infolge einer Herabsetzung der peripheren Erregbarkeit des Nervensystems. Beim ermüdeten Muskel steigert der mäßige Alkoholgenuß die Arbeitsleistung bedeutend, indem durch denselben dem Muskel neue Spannkräfte zugeführt werden. Der Alkohol hat also auch ernährende Eigenschaften. Die größere Einzelleistung nach Alkoholgenuß erreicht aber niemals diejenige des nicht ermüdeten Muskels, weil auch hier die Herabsetzung der Erregbarkeit des peripheren Nervensystems zur Geltung kommt. Die ausgesprochenste Wirkung tritt schon 1—2 Minuten nach dem Genuß des Alkohols auf und hält längere Zeit an. In allen Fällen hat der Alkohol eine Herabsetzung des Ermüdungsgefühles zur Folge; die Arbeit erscheint daher bedeutend leichter. Bei mäßigen Alkoholdosen konnte keine ungünstige Nachwirkung konstatiert werden, welche etwa den durch den Alkohol für den ermüdeten Muskel erzielten Gewinn wieder aufgehoben hätte; bei größeren Dosen nehmen die Lähmungserscheinungen proportional zu und treten

in den Vordergrund." — FREY nimmt also eine Doppelwirkung des Alkohols an: erstens übe der Alkohol eine lähmende Wirkung auf das zentrale Nervensystem aus, mit welcher eine Abnahme der Muskelerregbarkeit parallel geht; zweitens führe der Alkohol dem Muskel Verbrennungsmaterial für Umsetzung chemischer Spannkräfte in lebendige Kraft zu. Was die Beobachtung betrifft, daß nur an dem ermüdeten Muskel der Alkohol die Muskelarbeit fördere, so erklärt FREY dieselbe folgendermaßen: „Der nicht ermüdete Muskel ist imstande, ein bestimmtes Arbeitsquantum zu liefern, welches er trotz weiterer Zufuhr von Brennmaterial nicht übersteigen kann, sodaß die aus letzterem frei werdenden Spannkräfte nicht verwertet werden können, während dieses mit dem ermüdeten Muskel wohl der Fall ist."

Die Schlußfolgerungen FREYS sind nicht unwidersprochen geblieben. SCHEFFER[132]) (s. unten) wendet ein, daß FREY die Einwirkung der Trainierung bei seinen Muskelversuchen nicht genügend berücksichtigt habe. FREY ließ seine Versuchspersonen erst eine Anzahl ergographischer Kurven schreiben, bis sie, wie er meint, eine konstante Kurve, eine „Normalkurve" lieferten, welche er als unveränderliche Basis zur Vergleichung mit späteren „Alkoholkurven" verwendete. Wenn diese Kurven später eine Erhöhung der Arbeitsleistung zeigten, so könnte sehr gut die bis dahin stattgefundene Trainierung die Ursache sein. Bezüglich der Trainierung fand LOMBARD bei seinen täglichen ergographischen Versuchen die Arbeitsleistung vom 6. bis zum 17. Tage rasch zunehmen. MOSSO erwähnt, daß sein Assistent ADDUCCO mit den Beugemuskeln des Mittelfingers im Anfange der Versuche 3,531, nach einem Monat 8,877 kgm Arbeit leisten konnte. SCHEFFER konnte an sich selbst eine Vermehrung der Arbeitskraft um 60 Proz. innerhalb zweier Monate nachweisen. HECK[133]) (unter FICK) meint ferner, daß bei den FREYschen Resultaten Autosuggestion mitspielen könnte.

Welchen großen Einfluß die Suggestion tatsächlich ausüben kann, ersieht man aus den Experimenten von KOCH[134]) (s. unten). Nachdem KOCH eine vollständige Ermüdungskurve aufgenommen hatte, wurden ihm sofort 3 Pillen, aus Bolus alba bestehend, gereicht, in denen er aber irgend ein Medikament vermutete: die erschöpfte Leistung nahm sofort wieder so erheblich zu, daß er imstande war, noch weitere zwei Kurven (in Pausen von 2 Minuten — s. oben S. 600) zu schreiben. SCHUMBURG[135]) ließ eine mit den Versuchsbedingungen vollständig unbekannte Person je 200 ccm einer süßen Flüssigkeit trinken; an einem Tage erhielt sie 30 g Zucker, an dem nächsten eine genau die gleiche Süße hervorbringende Menge von Dulcin. Das Ergebnis der Versuche war, daß bald an den Zuckertagen, bald an den Dulcintagen die Arbeitsleistung eine größere war. (Nur wenn die Versuchsperson vor der Ergographenarbeit ermüdende Anstrengungen des ganzen Körpers vollbracht hatte, war die Arbeit an den Zuckertagen eine bessere — s. oben S. 601.)

HECK[133]) stellte seine Versuche so an, daß er drei Ermüdungskurven in Pausen von $1\frac{1}{2}$ Minuten schreiben ließ, dann Alkohol („Wein", Menge nicht angegeben) trinken ließ und sofort drei neue Ermüdungskurven aufschrieb. HECK konnte nie eine Steigerung der Arbeitsfähigkeit nach Alkoholzufuhr (noch nach Zuckerzufuhr) feststellen.

DESTRÉE[137]) findet unmittelbar nach der Aufnahme von Alkohol eine Steigerung der Muskelleistung, und zwar nicht nur beim ermüdeten Muskel, sondern auch beim frischen Muskel. Aber diese Steigerung der

Arbeitsfähigkeit dauere nur sehr kurze Zeit an, um darnach einer erheblichen Verminderung Platz zu machen. Die Muskelleistung erreicht ungefähr $^1/_2$ Stunde nach Aufnahme des Alkohols ein Minimum, das durch neue Dosen Alkohol kaum gehoben wird. Es tritt daher die anfängliche Steigerung gegenüber der lähmenden Wirkung des Alkohols sehr zurück, und im ganzen ist die Arbeitsleistung nach Alkohol geringer als ohne Alkohol. Die Zunahme der Erregbarkeit im Anfang ist eine tatsächliche, keine scheinbare, nicht, wie BUNGE wollte, eine einfache Unterdrückung des Ermüdungsgefühls.

SCHEFFER[132]) stellte seine Versuche folgendermaßen an: Er ließ die Beuger des Mittelfingers nicht arbeiten, bis absolute Erschöpfung eingetreten war (dieser Zeitpunkt ist nicht mit voller Sicherheit festzustellen — durch einen energischen Willensakt gelingt es oft, noch eine Reihe Zuckungen auszuführen), sondern er hob 5 kg 150mal im Rhythmus von 2 Sekunden (1 Sekunde Hebung, 1 Sekunde Pause) so hoch wie möglich empor; sodann wurde eine Ruhepause von 5 Minuten eingeschoben und nachher wieder das Gewicht 150mal gehoben; darauf folgte wieder eine Ruhepause von 5 Minuten und schließlich eine dritte Reihe von 150 Hebungen, aber jetzt mit einem Gewichte von 6 kg. (Diese großen Arbeitsleistungen wurden erst nach einiger Trainierung erreicht.) Am folgenden Tage wurde in vollkommen gleicher Weise verfahren, nur mit dem Unterschiede, daß im Augenblicke des Beginnes der Versuche 10 g Alkohol absolutus mit 90 ccm Wasser genommen wurden. Es wurden dreimal je 20 solcher Versuche (10 Normalversuche, alternierend mit 10 Alkoholversuchen) angestellt, der Wert der geleisteten Arbeit (aus den Hubhöhen) berechnet und die Mittelwerte der Normalversuche mit denen der Alkoholversuche verglichen.

		I. Zuckungsreihe	II. Zuckungsreihe	III. Zuckungsreihe
Normalversuch.	Mittelwerte der Hubhöhen	14,7	13,2	7,4
	Gesamtarbeit	$\frac{14,7}{1000}\cdot 150\cdot 5$ = 11,025 kgm	$\frac{13,2}{1000}\cdot 150\cdot 5$ = 9,9 kgm	$\frac{7,4}{1000}\cdot 150\cdot 6$ = 6,66 kgm
Alkoholversuch.	Mittelwerte d. Hubhöhen	15,2	14,0	8,1
	Gesamtarbeit	$\frac{15,2}{1000}\cdot 150\cdot 5$ = 11,4 kgm	$\frac{14}{1000}\cdot 150\cdot 5$ = 10,5 kgm	$\frac{8,1}{1000}\cdot 150\cdot 6$ = 7,29 kgm

In zwei von den drei von SCHEFFER veranstalteten Versuchsserien hat der Alkohol eine Zunahme der Arbeitsleistung des frischen, sowie des schon ermüdeten Muskels zur Folge gehabt, des letzteren sogar in erhöhtem Maße, während in der Serie C die Arbeitsleistung deutlich herabgesetzt war. Bei SCHEFFER selbst verursachte die mäßige Alkoholgabe schon nach 5 Minuten eine Vermehrung der Arbeitsleistung, welche, allmählich sich steigernd, bis zu $^1/_2$ Stunde andauerte, der dann aber schnell eine Abnahme folgte. Bei den SCHEFFERschen Versuchen mit willkürlichen Kontraktionen war der Einfluß des Zentralnervensystems nicht ausgeschaltet. SCHEFFER stellte daher auch Versuche am Frosch mit künstlicher Reizung des Muskels (vom Nerven aus bezw. direkt) an. Er verwendete die Gastrocnemii von kräftigen Exkulenten (den einen zum Normalversuch, den anderen zum Alkoholversuch) und reizte sie vom Ischiadicus aus mit kurzen tetanisierenden Strömen je 1 Sekunde lang (Unterbrechungszahl 15 in 1 Sekunde, durch eine Stimmgabel — anstatt des NEEFschen Hammers — geregelt). Nach jeder Reizung folgte

eine Pause von 2 Sekunden. Als Dosis wurde $\frac{1}{1000}$ bis $\frac{2}{1000}$ des Körpergewichtes des Frosches gewählt (nach **Husemann** ist eine Alkoholdosis von $\frac{1}{7000}$ des Körpergewichtes ohne jeden Einfluß auf den Frosch, während $\frac{1}{100}$ die tödliche Dosis ist). Der Alkohol wurde mit der 15fachen Menge Wasser in den Magen eingeführt, und nach $^3/_4$ Stunden die Reizung begonnen. (Der Muskel war belastet, nicht überlastet, also das zu hebende Gewicht nicht unterstützt.) Das Resultat der **Scheffer**schen Versuche ist nun folgendes: Bei Fröschen ist tatsächlich eine Einwirkung des Alkohols auf die Muskelarbeit nachweisbar. Der Einfluß äußert sich darin, daß von $^3/_4$ Stunden bis 4 Stunden nach der Einverleibung des Alkohols die Arbeitsleistung vermehrt, nach 5—6 Stunden aber beträchtlich verringert ist. — Es fragt sich nun: Wirkt der Alkohol auf die Muskelsubstanz selbst ein, oder wirkt er auf die intramuskulären Nervenendigungen, die Erregbarkeit derselben steigernd? Die Antwort darauf gaben Versuche am kuraresierten Muskel. (Direkte Reizung des Muskels mit konstantem Strom mit 15 Unterbrechungen pro 1 Sekunde; Pausen von je 2 Sekunden; zur Verhütung der Ansammlung von Polarisationsprodukten an den Elektroden wurde der Strom nach jeder Reizung gewendet.) Nach der Eliminierung des peripheren motorischen Nervenapparates durch das Kurare war ein Einfluß des Alkohols auf die Muskelarbeit nicht mehr nachweisbar. Der Alkohol wirkt also nicht dynamogen auf die Muskelsubstanz. Die Zunahme mit nachfolgender Verringerung am nichtkuraresierten Frosch wie am Warmblüter ist zu erklären durch eine von einer Erniedrigung gefolgte Erhöhung der Erregbarkeit der Nervenenden. (Eine Erhöhung der Erregbarkeit des motorischen Nervenapparates durch Alkohol — Nervenstamm und intramuskuläre Endigungen — mit nachfolgender Erniedrigung ist durch **Waller**, **Gad**, **Werigo** nachgewiesen.)

Kräpelin[138, 139]) hat in neueren Untersuchungen über die Alkoholwirkung folgendes festgestellt: Bei schwerer Arbeit wirkt Alkohol nicht begünstigend. Bei mäßiger Arbeit wirken mittlere Dosen Alkohol erst die Arbeitsleistung fördernd, dann vermindern sie dieselbe. Die steigernde Wirkung ist sehr flüchtig, die herabsetzende Wirkung lang anhaltend. Die Steigerung erfolgt nicht durch Vermehrung der Energie des peripheren Apparates, da die Hubhöhen ziemlich gleich bleiben; sie erfolgt vielmehr durch Einwirkung auf das Zentralnervensystem, indem der Alkohol die Auslösung der Bewegungen erleichtert. Alkohol begünstigt im allgemeinen Willenshandlungen, insbesondere rhythmische Bewegungen. Infolgedessen vermehrt der Alkohol (im Stadium der Begünstigung) die Zahl der Kontraktionen.

Schumburg[135]) findet auf Grund einer kleinen Anzahl von Versuchen, daß Alkohol (10 ccm Alkohol absolutus in 100 ccm Wasser) die Arbeitsleistung steigert, aber nur, wenn Nahrungsstoffe im Organismus vorhanden sind. Nach erschöpfender Arbeit (am Ergostat) ist Alkohol nicht imstande, eine günstige Wirkung auf die Muskelkraft auszuüben. Die Wirkung des Alkohols wäre also eine exzitierende, analog der von Kaffee, Tee, Kola (s. unten). Mit dieser Anschauung setzt sich der Autor in Widerspruch mit der allgemein üblichen, daß Kaffee, Tee vielmehr Antidote des Alkohols sind.

SCHNYDER[140]) hat Versuche über die Einwirkung von Alkohol bei nüchternem Zustand und als Zutat zur Mittagsmahlzeit angestellt. Er fand in sorgfältigen Versuchsreihen auf Zufuhr von 150 ccm Bordeauxwein mit 9,8 Proz. Alkoholgehalt in nüchternem Zustande (vormittags) eine sichere Vermehrung der Muskelarbeit. Dieselbe war ausgesprochener bei einem muskelschwächeren, geringer bei einem kräftigen Individuum. In keinem Falle war die Zunahme beträchtlich (6—10 Proz.). Sie war deutlich, wenn der Wein unmittelbar vor Beginn der Arbeit genommen war, fehlte dagegen, wenn inzwischen 30 Minuten vergangen waren. Darreichung einer dem Alkoholquantum isodynamen Menge eines leicht assimilierbaren Nahrungsstoffes steigerte ebenfalls die Arbeitsleistung und zwar in viel höherem Maße als Alkohol. SCHNYDER nimmt an, daß der Alkohol die Arbeit beim Nüchternen nur dadurch vermehre, daß er dem gewissermaßen erschöpften Körper als Nährstoff diene. Er äußere dabei lange nicht den seinem Verbrennungswert entsprechenden Effekt, weil immer gleichzeitig die lähmende Wirkung des Alkohols in Betracht komme. Wenn Alkohol zu einer ausreichenden Mittagsmahlzeit zugesetzt wurde, so war die Muskelleistung unmittelbar darauf deutlich herabgesetzt (gegenüber einer Muskelleistung nach einer Mahlzeit ohne Alkohol). Hier seien ausreichende Nährstoffmengen auch ohne den Alkohol vorhanden, und der Alkohol äußere allein seine lähmenden Wirkungen.

FÉRÉ[141]) konstatierte am Alkohol ebenfalls eine anfängliche erregende Wirkung. Er erklärt dieselbe aber dadurch, daß der Alkohol beim Passieren durch die Mundhöhle die hier befindlichen Nervenendigungen errege. Eine Dosis Alkohol, die im Munde behalten werde, um später wieder ausgespieen zu werden, ist nach FÉRÉ günstiger für die Muskelarbeit, als wenn sie geschluckt (und resorbiert) wird. FÉRÉ zeigte[142, 143]), daß auch andere Substanzen, die die sensiblen Nervenendigungen erregen, die Muskelarbeit günstig beeinflussen. Bouillon bewirkte bei Ermüdeten eine fast augenblickliche Erholung. Die Gewürze, die teils auf den Geschmack, teils auf den Geruch wirken, besitzen ebenfalls eine deutliche erregende Wirkung.

DE BOECK und GÜNZBURG[144]) studierten die Einwirkung des Alkohols auf Alkoholiker. Der Alkohol vermehrt nach ihnen die Erregbarkeit des ermüdeten Muskels, aber diese Wirkung erschöpft sich rasch. Eine Ruhe von wenigen Minuten ist nützlicher als der Alkohol.

CASARINI[145]) untersuchte an geeigneten Ergographen die Arbeit des Armes wie des Beines. Kleine Dosen Alkokol bewirkten eine Vermehrung der Arbeit; dieselbe war erheblicher für die untere Extremität als für die obere; größere Dosen bewirkten eine Depression, die sich wiederum deutlicher in der Beinkurve als in der Armkurve aussprach. Indem CASARINI die Kurven bei künstlicher (elektrischer) Reizung und bei spontanen Kontraktionen verglich, zeigte er, daß die Wirkung des Alkohols, sowohl die hyperkinetische wie die hypokinetische, sich hauptsächlich auf die nervösen Zentren und nicht (oder viel weniger) auf den peripheren Nervmuskelapparat erstrecke.

Aus den vorstehend angeführten Untersuchungen geht hervor, daß der Alkohol wohl eine rasch vorübergehende steigernde Wirkung auf die Muskelarbeit ausübt; daß diese Wirkung aber kaum durch eine Änderung der Muskelsubstanz, sondern hauptsächlich durch eine Beeinflussung des Zentralnervensystems, vielleicht auch der motorischen Nervenendigungen (FREY, SCHEFFER) zustande kommt.

Kaffee, Tee und Verwandte. Mosso hat die Wirkung einer koffeinhaltigen Droge, der Kolanuß, auf die Muskelarbeit studiert[148]. Mosso wandte bei seinen Untersuchungen zuerst fein gepulverte Kolanüsse mit ihren vollständigen Bestandteilen, und zwar in der Dosis von 5 g, auf einmal genommen, an. Er schrieb Stunde für Stunde Ermüdungskurven auf. Er fand, daß die nach Aufnahme des Kolapulvers geleistete mechanische Arbeit in der ersten Stunde vier- bis fünfmal so groß war, wie die Arbeit, welche vor der Aufnahme des Pulvers geleistet wurde, und daß die Wirkung innerhalb der nächsten Stunden allmählich abnahm; die Dauer der Wirkung erstreckte sich im ganzen auf 2 bis 7 Stunden. — Hierauf untersuchte er die Wirkung des Koffeins und sah, daß die Quantität von Koffein, welche der in den 5 g Kolapulver enthaltenen entspricht, dieselbe Steigerung der Arbeit bewirkte, wie die Kolanüsse, d. h. daß das Koffein die mechanische Arbeit um das Vierfache vermehrte.

Weiterhin studierte Mosso die Wirkung der von Koffein durch Extraktion befreiten Kolanüsse. Hierbei ergab sich ebenfalls eine Zunahme der mechanischen Arbeit, die aber nur ungefähr halb so groß war als die durch die ganze Kolanuß oder durch das Koffein. Schließlich untersuchte Mosso die Wirkung des in den Kolanüssen enthaltenen Kolarots; dieses fand er in Dosen von selbst 15 g unwirksam. Dagegen erwies sich das von Kolarot und Koffein befreite Kolapulver noch als muskelstärkend. Wässeriger Kolaextrakt vermehrte selbst in kleinen Dosen die Muskelkraft, während das durch Wasser ausgelaugte Kolapulver alle Wirkung verloren hatte. Mit Rücksicht auf den hohen Gehalt der Kolanüsse an Stärke (33 Proz.) prüfte Mosso auch die Wirkung reiner Stärke und fand, daß nach dem Genusse von 5 g derselben sich die Muskelkraft merklich, nach 10 g sehr erheblich vermehrte, während Trinken von 200 g Wasser ohne Einfluß blieb.

Koch[134]) fand auf Einnahme der leicht resorbierbaren Doppelsalze Coffeinum natriobenzoicum und natriosalicylicum eine sehr erhebliche Steigerung der Muskelleistung So leistete er z. B. bei einem Gewicht von 4 kg (alle 2 Sekunden eine Hebung bis zur Ermüdung, dann nach 2 Minuten eine neue Serie usf., bis volltsändige Erschöpfung eintrat) eine Gesamtarbeit von 90,660 kgm (19 einzelne Ermüdungsserien mit folgender Arbeitsleistung: 8,180 — 6,340 — 5,928 — 5,860 — 5,024 — 6,145 — 5,284 — 6,488 — 6,600 — 6,280 — 4,260 — 5,080 — 4,300 — 4,380 — 4,224 — 2,600 — 2,876 — 0,268 — 0,172 kgm). Unmittelbar darauf nahm er 0,5 g Coffeinum natriobenzoicum und konnte nunmehr (unmittelbar beginnend, also ohne jede Ruhepause) 131,186 kgm Arbeit leisten (33 Segmente von 6,264 — 5,320 — 5,036 — 5,612 — 5,168 — 5,668 — 5,572 — 5,016 — 5,802 — 4,704 — 4,932 — 4,444 — 4,588 — 3,624 — 4,624 — 3,416 — 4,048 — 4,460 — 4,020 — 3,400 — 3,512 — 3,448 — 5,268 — 3,744 — 3,024 — 3,980 — 3,776 — 3,576 — 2,444 — 1,942 — 0,440 — 0,708 — 0,156 kgm). Koch nimmt an, daß die Hauptwirkung des Koffeins auf das Zentralnervensystem gerichtet sei. (Das Zentralnervensystem ermüdet viel früher als die Muskeln selbst und vermag sich anderseits weit rascher zu erholen oder auf Reizmittel mit Steigerung seiner Leistung zu reagieren.) Indessen deuteten einige Eigentümlichkeiten in den Koffeinkurven, das allmähliche Abschwellen der Leistung bei jedem Segment und in der ganzen Kurve, doch auch auf eine direkte Beteiligung der Muskeln hin.

SCHUMBURG[135]) untersuchte die Wirkung von Kaffee, Tee, Maté, Kola, indem er zugleich die Wirkung der Suggestion bezw. Autosuggestion möglichst auszuschließen suchte. Er ließ die Versuchsperson, die von dem Sinn der Versuche keine Ahnung hatte, mit dem Mittelfinger alle zwei Sekunden 4 kg heben bis zur Erschöpfung, dann wurde nach einer Ruhepause von 3 Minuten eine zweite Serie aufgeschrieben, dann eine dritte bis zehnte. Nach der zweiten Serie wurde die zu prüfende Substanz in 100 ccm Flüssigkeit gereicht. Das Kaffeeinfus wurde aus 10 g gebrannten Kaffeebohnen, das Teeinfus aus 3 g Tee, das Matéinfus aus 10 g Maté bereitet. Alle Getränke wurden mit Dulcin gleichmäßig gesüßt, und es wurde ihnen durch ein „Kaffeefärbemittel" gleiche Färbung erteilt, ebenso 100 ccm Wasser als Kontrollflüssigkeit, sowie einer $^1/_{10}$ % Koffeinlösung. SCHUMBURG suchte ferner zu eruieren, inwieweit das Müdigkeitsgefühl bei den Resultaten der Versuche eine Rolle spiele. „Es handelte sich darum, in den einzelnen Arbeitsperioden die spezifische Muskelleistung zu trennen von derjenigen, welche durch Überwindung des Müdigkeitsgefühls erreicht wurde." Dies gelang dadurch, daß SCHUMBURG die (intelligente) Versuchsperson anwies, während der Arbeitsperiode anzugeben, wann sie eine Ermüdung des ziehenden, dritten Fingers bemerke, und sie nur mit Anspannung energischen Willens den Versuch fortsetzen könne. In der Tat gelang es, in die Arbeitsperiode gewissermaßen eine Marke zu machen, sodaß nun alle nach der Marke geleistete Arbeit auf Rechnung der Energiezufuhr zu setzen war. Außerdem stellte SCHUMBURG Versuche darüber an, wie die verschiedenen Präparate nach Erschöpfung des Gesamtorganismus durch eine gewaltige Dreharbeit der Arme (z. B. 21 600 kgm) wirkten (s. oben bei Zucker).

Kaffeeinfus steigerte sowohl in der Ruhe wie nach vorausgegangener Dreharbeit die Leistungsfähigkeit; besonders in der Ruhe trat diese Tatsache in die Erscheinung. Die vermehrte Leistung nach Kaffeegenuß ist sowohl auf Vermehrung der genuinen Muskelarbeit als auch auf Überwindung des Ermüdungsgefühles zurückzuführen.

Ähnliche Resultate wie beim Kaffeeinfus fanden sich auch beim Teeinfus: die Gesamtleistung steigerte sich nach dem Teegenuß, besonders auffällig bei nicht gänzlicher Erschöpfung. Die reine Muskelleistung wird mäßig, aber deutlich im Sinne der Vermehrung beeinflußt, aber nicht bei Erschöpfung. Ebenso wird das Müdigkeitsgefühl besonders dann kräftig unterdrückt, wenn der Körper nicht allzusehr erschöpft ist, also Nahrungsstoffe noch zur Verfügung stehen.

Auch durch Maté wurde die Arbeitsleistung deutlich vermehrt, besonders wenn keine stärkere Ermüdung vorher gesetzt war. Nach vorausgegangener Dreharbeit nützt Maté nicht mehr viel.

Wurde anstatt des Kaffees eine 0,1 % Koffeinlösung gereicht, so war die Wirkung noch viel ausgeprägter: Bei nicht erschöpftem Körper, also bei reichlich vorhandenen, leicht zu erlangenden Nahrungsstoffen, fand sich eine deutlich und ausnahmslos zu beobachtende Steigerung der Muskelleistung, bei vorangegangener maximaler Dreharbeit ein gänzliches Ausbleiben dieser Wirkung. (Im Kaffeeinfus sind immer noch, wenn auch geringe Mengen von Nahrungsstoffen vorhanden, welche die Einwirkung komplizieren. Diese Stoffe fehlen natürlich dem Koffein, und es tritt deshalb der Mangel einer erhöhten Leistung beim Fehlen von Nahrungsstoffen (nach vorausgegangener Dreharbeit) besonders auffällig hervor.)

Das Kolaextrakt wirkt auf den nicht ermüdeten Muskel nicht deutlich und regelmäßig arbeitsteigernd ein. Dagegen vermag es den durch Dreharbeit erschöpften Organismus zu erhöhter Leistung zu befähigen. Ein Teil der Wirkung ist aber wahrscheinlich auf den großen Zuckergehalt (50 Proz.) zu beziehen.

Nach Kräpelin[149]) vermehrt Koffein nicht die Zahl der Kontraktionen, wohl aber die Höhe der Zuckungen; es wirke demnach peripher erregend, auf das Nervmuskelsystem selbst. Die die ätherischen Bestandteile enthaltende Teessenz läßt die Höhe der Kontraktionen unverändert, vermindert aber ihre Zahl; sie wirkt deprimierend auf die Nervenzentren.

Rossi[150]) untersuchte die Wirkung einer Anzahl „Nervengifte" auf die Muskelleistung. Er hob mit dem Mittelfinger der rechten wie der linken Hand alle 2 Sekunden ein Gewicht von 4—5 kg bis zur Ermüdung und wiederholte dies in Pausen von je 10 Minuten siebenmal. Am nächsten Tage (zur gleichen Tageszeit) stellte er die gleichen Versuche an, nachdem er die zu untersuchende Substanz genommen. Er erhielt so je 14 Kurven zum Vergleich.

Alkohol in kleinen Dosen (25 g Rum) vermehrte sehr beträchtlich die Widerstandskraft der Muskeln gegen die Ermüdung. Größere Dosen (80 g Rum) bewirken nur im Anfang eine Steigerung der Leistungsfähigkeit, solange wie die sonstigen Exzitationserscheinungen dauern; dann rufen sie eine depressive Wirkung hervor.

Absinth, als Absinthessenz, vermehrt in kleinen Dosen (0,80 g) beträchtlich die Leistungsfähigkeit (z. B. von 6,465 kgm auf 9,950 kgm); in größeren Dosen folgt auf die exzitierende Wirkung bald die deprimierende.

Atropin (zu 1,5 mg subkutan) hatte keinen deutlichen Einfluß.

Koffein (zu 0,6 g innerlich oder 0,3 g subkutan) bewirkt eine leichte Vermehrung der Gesamtarbeit durch Zunahme der Zahl der Zuckungen.

Kampher (1,5 g als Pulver innerlich) hat eine beträchtliche Vermehrung der Höhe wie der Zahl der Zuckungen zur Folge; eine depressive Nachwirkung tritt nicht ein.

Äther (zu 2 ccm subkutan) bewirkt eine geringe, in $^1/_2$ Stunde vorübergehende Steigerung der Muskelleistung.

Strychnin (zu 1 mg subkutan) steigert die Arbeitsleistung durch Vermehrung der Zahl der Zuckungen.

Im Gegensatz zu den genannten Substanzen bewirken Bromkalium (zu 6 g innerlich), Chloralhydrat (zu 2 g innerlich), Duboisin (zu 1 mg), Hyoszyamin (zu 3 mg subkutan), Morphin (zu 0,01—0,02 g), Opium (zu 0,06 g) eine deutliche Herabsetzung der Muskelleistung.

Kokain. Bekanntlich benutzen die Indianer der Hochländer von Bolivia und Peru seit alter Zeit das Kokain, um ihre Leistungsfähigkeit zu steigern. Sie vermögen tagelang Hunger und Durst zu ertragen und dabei schwere Arbeit zu leisten (z. B. bei Überschreitung der Hochgebirgspässe der Anden), wenn sie Kokablätter, die sie stets in einem besonderen Beutel mit sich führen, kauen. Da in den Kokablättern keine oder nur minimalste Mengen von Nahrungsstoff enthalten sind, so kann es sich bei der „Nahrungssparung" nur um Unterdrückung des Hungergefühls handeln. Ebenso dürfte ein erheblicher Teil der Muskelmehrleistung auf Betäubung des Müdigkeitsgefühls beruhen. Daneben könnte das Kokain vermöge seiner zentralerregenden Wirkungen die

Auslösung von Muskelkontraktionen erleichtern. Schließlich könnte das Kokain auf den peripheren Apparat, sei es erregbarkeitssteigernd auf die motorischen Nervenendigungen, sei es die Leistungsfähigkeit vermehrend auf die Muskelsubstanz einwirken. Welche dieser Wirkungen hauptsächlich in Betracht kommt, ist — wie bei den anderen untersuchten Stoffen auch — bisher nicht absolut sicher festzustellen gewesen.

Die Wirkung des Kokains auf die Muskelarbeit hat zuerst Mosso[151]) mit seinem Ergographen untersucht. Er vollführte teils willkürliche Kontraktionen, teils reizte er die Muskeln des Mittelfingers mit dem elektrischen Strom. Mosso reizte z. B. den Muskel je siebenmal hintereinander, im Rhythmus von 2 Sek., durch 15 Minuten hindurch (Belastung 2 kg), wartete dann, bis die Ermüdung infolge der kleinen Muskelarbeit vollständig vorbei war, nahm sodann 0,1 g salzsaures Kokain und wiederholte den Versuch. Hierbei stieg die Gesamtarbeitsleistung im Verhältnis von 100 auf 123. — Mosso injizierte sich auch einmal Kokain intramuskulär (in die Muskulatur des Vorderarmes): hier war die geleistete Muskelarbeit bedeutend geringer (was bei der lokal lähmenden Einwirkung des Kokains wohl selbstverständlich ist). — Die Wirkung des Kokains ist nach Mosso viel stärker noch als am ausgeruhten am ermüdeten Muskel, und zwar manifestiert sie sich viel klarer an den Kurven der willkürlichen Kontraktionen als bei der künstlichen Reizung. Waren die Kurven infolge starker Ermüdung bereits sehr niedrig und kurz geworden, so wurden sie durch Einnahme von 0,05 g Kokain alsbald wieder größer. Wurde von vornherein Kokain genommen, so nahmen bei stündlichen Ergographenversuchen (mit 4 kg) bis zur jedesmaligen Ermüdung (von 9 Uhr vormittags bis 6 Uhr nachmittags) die Kurven nicht — wie es ohne Kokain der Fall war — progredient ab; vielmehr war die letzte Arbeitsleistung um 6 Uhr nachmittags sogar größer als die erste um 9 Uhr vormittags. — Mosso untersuchte schließlich die Muskelarbeit nach hochgradiger Ermüdung des Gesamtorganismus durch einen anstrengenden Marsch. Die Ermüdung war eine sehr starke, die Unterschenkelmuskeln schmerzten. Mosso nahm nun 0,1 g Kokain: darauf wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens; das Gefühl der Müdigkeit schwand; die Muskelarbeit am Ergographen erschien bei wilikürlicher Kontraktion auf das Doppelte, bei künstlicher Reizung auf das Anderthalbfache erhöht.

Koch[134]) stellte mit Kokain folgenden Versuch an (Versuchsanordnung s. oben S. 607).

Normale Ermüdungskurve: 19 Segmente, Gesamtleistung 37,055 kgm.

Darauf sofort Injektion von 1 ccm 0,6 °/₀ NaCl-Lösung, wonach in 16 Segmenten Arbeitsleistung von 30,440 kgm.

Darauf sofort Injektion von 1 ccm 0,6 °/₀ NaCl-Lösung, wonach in 10 Segmenten Arbeitsleistung von 15,045 kgm.

Darauf Scheininjektion (Einstechen der Nadel), wonach in 10 Segmenten Arbeitsleistung von 14,195 kgm.

Darauf subkutane Injektion von 0,01 g Kokain, wonach in 17 Segmenten Arbeitsleistung von **23,746** kgm.

Darauf nochmalige Injektion von 0,01 Kokain, wonach in 16 Segmenten Arbeitsleistung von **19,075** kgm.

Aus diesem Versuch geht die hochgradige „kräftigende“ Wirkung des Kokains mit Sicherheit hervor. Ursache ist nach Koch allein eine Beeinflussung des Zentralnervensystems.

Hodenextrakt. Großes Aufsehen in der wissenschaftlichen wie in der Laienwelt riefen die Mitteilungen des greisen Gelehrten BROWN-SEQUARD hervor, daß die subkutane Einspritzung von orchitischem Extrakt eine ganz enorme Zunahme der Leistungsfähigkeit — insbesondere an alten oder geschwächten Individuen — hervorzurufen imstande sei[152]). BROWN-SEQUARD hatte seit Jahren die Kraft seiner Armmuskeln mittels des Dynamometers bestimmt. Seit dem Jahre 1860 (vom 43. Lebensjahre ab) hatte die Muskelkraft langsam abgenommen. Sie betrug:

im Jahre	1860	50 kg
„ „	1863	46 „
„ „	1882	37 „
„ „	1889	34,5 „

Im Jahre 1889 machte sich BROWN-SEQUARD subkutane Injektionen von Extrakt von Meerschweinchenhodensubstanz. Schon nach den ersten Injektionen stieg die Muskelleistung auf im Mittel 41 kg, also um 18,8 Proz., und das Maximum (44 kg) näherte sich der Größe der Leistung, die 26 Jahre früher bestanden hatte. Noch 1892 konnte der nunmehr 75jährige Greis dieses Maximum von 44 kg mehreren Mitgliedern der Akademie demonstrieren.

Mit dem Mossoschen Ergographen, der eine weit eingehendere Analyse der Muskelarbeit erlaubt, als der Dynamometer, hat COPRIATI Versuche über die Wirkung der Hodensubstanz angestellt.

Er unterschied drei Perioden:

I. Periode = 6 Tage vor der Injektionszeit,
II. „ = 10 „ täglicher Injektionen,
III. „ = 8 „ nach der letzten Injektion.

COPRIATI findet keine auffallende Zunahme der Leistungsfähigkeit während der Injektionszeit, wohl aber eine deutliche Vermehrung in der dritten, der Nachperiode.

BROWN-SEQUARD stellt die Resultate COPRIATIS in nachstehender Tabelle zusammen[153]):

	Individuum	I. Periode	II. Periode	III. Periode
Mittel	I.	8,036	8,525	9,857
	II.	5,316	5,763	6,010
Maximum	I.	9,525	9,823	10,821
	II.	5,742	6,690	6,840
Minimum	I.	6,555	7,302	8,640
	II.	4,497	4,866	5,550

Aus dieser Tabelle geht deutlich die allmähliche Zunahme des Mittelwertes, des Maximums wie des Minimums der Arbeitsleistung hervor.

Bei den Berichten BROWN-SEQUARDS über die auffallenden Wirkungen der Hodensubstanzinjektionen wird man sich des Eindrucks nicht erwehren können, daß ein Teil der beobachteten subjektiven wie objektiven Erscheinungen (unter diesen gerade auch die vermehrte Muskelleistung) auf Autosuggestion bezw. auf einer durch Autosuggestion hervorgerufenen größeren Willenstätigkeit beruhe. ZOTH und PREGL haben deshalb eine Reihe ergographischer Versuche angestellt, bei denen sie das suggestive Element nach Möglichkeit ausschalteten.

ZOTH[154]) arbeitete mit einer Belastung von 5 kg; das Gewicht wurde während eines Sekundenschlages des Metronoms gehoben und gehoben gehalten, beim zweiten Sekundenschlage gesenkt. Die Muskel-

leistung ist hier natürlich eine viel größere als bei einfacher Zuckung, und tritt daher auch viel früher Ermüdung ein. Außer diesen einfachen Ermüdungsreihen ließ ZOTH den Muskel Reihen von Kontraktionen, die durch Pausen unterbrochen waren, aufschreiben („Pausenversuche"). Es wurden sechs Abteilungen gewählt, und zwar die erste a zu 70, jede folgende (b—f) zu je 20 Hebungen. Die fünf Pausen zwischen diesen sechs Abteilungen betrugen 20—30—40—50—60 Sekunden. (Diese Anordnung ist natürlich eine rein willkürliche, hatte sich aber — speziell zum Studium der Erholungsfähigkeit — als zweckmäßig herausgestellt.) Das zu hebende Gewicht war von der Versuchsperson nicht zu sehen; ebenso war die Registriertrommel, auf der die Hebungen aufgeschrieben wurden, durch einen Schirm verdeckt. Die Versuche wurden an zwei Versuchspersonen in fünf Perioden von je einer Woche (in den Monaten Januar bis November) ausgeführt. Es erfolgte in den Versuchsperioden täglich die Injektion von je 2 ccm eines nach BROWN-SEQUARDS Vorschriften hergestellten französischen Präparates (Glyzerinauszug aus frischen Stierhoden). Unangenehme Nebenwirkungen wurden nie beobachtet. Die Resultate der sehr sorgfältigen Versuche sind folgende:

„Einwöchentliche Übung des neuromuskulären Apparates*) (ohne Injektionen) bewirkt höchstens ganz unbedeutende Steigerung der Leistungsfähigkeit.

Durch eine Woche fortgesetzte subkutane Injektionen orchitischen Extraktes (ohne gleichzeitige tägliche Übung) bewirken im Verlauf der Periode keine wesentliche Steigerung der Leistungsfähigkeit des neuromuskulären Apparates.

Hingegen tritt in derselben Zeit eine sehr erhebliche Steigerung der Leistungsfähigkeit (bis zu 50 Proz. der Anfangsleistung) auf, wenn während einer einwöchentlichen Übungsperiode täglich Injektionen orchitischen Extraktes verabfolgt werden.

Diese Steigerung ist einerseits durch Verminderung der Ermüdbarkeit, anderseits, und zwar in hohem Grade (durch die Pausenversuche erwiesen) durch Erhöhung der Erregbarkeit des Muskels bedingt.

Der Typus der Kurven, insbesondere der Ermüdungskurve, ändert sich dabei nicht wesentlich.

Die Raschheit der Zusammenziehungen scheint unter der Wirkung zuzunehmen.

Die Wirkung dauert noch lange Zeit nach Abschluß der Übungen und Injektionen an und nimmt nur ganz allmählich ab.

Die erzielten Wirkungen sind in nichts als nur in bezug auf den frühen Zeitpunkt ihres Eintretens von den Wirkungen verschieden, die durch Übung der Muskeln in längeren Zeiträumen erzielt werden. Man kann sich daher kurz ausdrücken: Injektionen orchitischen Extraktes befördern in außerordentlichem Maße die Wirkung der Muskelübung."

In direktem Anschluß an die ZOTHsche Arbeit und unter Anwendung der gleichen Versuchsmethode hat PREGL [155]) an zwei Personen je drei Versuchsreihen angestellt, in denen der Einfluß der Suggestion sicher ausgeschaltet war. Die Versuchspersonen erhielten nämlich abwechselnd Injektionen bald von orchitischem Extrakt, bald von bloßem Glyzerin (und zwar in einer Konzentration, daß es ganz ähnliche Empfindungen bei der Injektion auslöste wie das Hodenextrakt). Die beiden Personen

---

*) So bezeichnet ZOTH, um der Entscheidung über den genaueren Angriffspunkt nicht vorzugreifen, den Muskel samt den in ihm enthaltenen Nervenendigungen.

hatten keine Ahnung davon, was ihnen injiziert wurde, und hatten bis zum Schluß der Versuche nicht bemerkt, daß ihnen abwechselnd zwei verschiedene Substanzen injiziert worden waren. Die Resultate waren ganz die gleichen wie bei den ZOTHschen Versuchen. PREGL schließt: „Die bei täglicher Übung des neuromuskulären Apparates und gleichzeitigen Injektionen von orchitischem Extrakte eintretende Steigerung der Leistungen, die sowohl infolge einer größeren Ausdauer als viel mehr noch durch einen erhöhten Einfluß der Erholung zustande kommt, wird nicht durch das Glyzerin, das zur Bereitung des Extraktes verwendet wird, und sie wird auch nicht durch Suggestion, sondern, wie man annehmen muß, durch die im orchitischen Extrakte enthaltenen wirksamen Substanzen bewirkt."

ZOTH hat später noch weitere Versuche über die Einwirkung des orchitischen Extraktes auf die Muskelleistung angestellt[156]), und zwar Hantelversuche. Eine 25,2 kg schwere, 64 cm zwischen den Kugeln messende (bezw. eine 37,5 kg schwere, 42 cm lange) Hantel wurde nach dem Takte des Metronoms in Zwischenräumen von je $1^1/_2$ Sekunden bis zur vollen Streckung der Arme langsam senkrecht gehoben („rein gestemmt"), beim nächsten Pendelschlage wieder langsam bis zur Brusthöhe gesenkt, während der übrige Körper auf den festgeschlossenen Füßen möglichst ruhig verharrte. Dieses Stemmen in Pausen von 3 Sekunden wurde so lange fortgesetzt, bis der Takt nicht mehr gehalten werden konnte. Die bei dem beidarmigen Stemmen der schweren Hantel in Tätigkeit tretende Muskelmasse ist ganz gewaltig im Vergleich zu der Muskelarbeit am MOSSOschen Ergographen. Dabei ist gleichzeitig nach ZOTH der suggestive Einfluß fast gänzlich ausgeschlossen; denn niemand, der mit solchen Hanteln gearbeitet habe, werde zugeben, daß durch suggestive oder autosuggestive Beeinflussung auch nur eine Hebung mehr erzielt werden könne als mit Aufbietung des guten Willens. Die Resultate der Versuche sind folgende: Kurzdauernde Übung (8 Tage) zeigt sich wirkungslos. Durch 11 Tage fortgesetzte Injektionen von orchitischem Extrakt (genau nach den Vorschriften von BROWN-SEQUARD) ist ebenfalls wirkungslos. Dagegen ergab sich eine sehr erhebliche Steigerung der Leistungsfähigkeit, wenn während einer kurzdauernden Übungsperiode täglich Injektionen orchitischen Extraktes vorgenommen wurden. Diese Versuchsreihe bestätigt also vollkommen die früheren Resultate von ZOTH und PREGL.

Die glatte Muskulatur.

Eine zusammenfassende Darstellung der Lehre von Bau und Funktion der glatten Muskelfasern existiert nicht. In den großen Lehrbüchern der Physiologie (HERMANNS Lehrbuch der Physiologie, SCHÄFERS Textbook of Physiology) ist die glatte Muskulatur nicht im Zusammenhang behandelt, sondern es sind die Organe mit glatter Muskulatur an den verschiedensten Stellen (innerhalb der Organsysteme, denen sie zugehören) besprochen. In dem Nachstehenden soll eine zusammenhängende Schilderung der Physiologie und Pharmakologie der glatten Muskelzellen gegeben werden. Um dieselbe einheitlich zu gestalten, werden in diesem Falle nicht wie bei den übrigen Kapiteln die allgemeinen Eigenschaften im „Allgemeinen Teile", die Untersuchungsmethoden im „Methodologischen Teile" etc. geschildert, sondern es sollen Bau und Funk-

tion der glatten Muskelzellen, Untersuchungsmethodik und Beeinflussung durch Pharmaka im Zusammenhang vorgetragen werden*).

Glatte Muskeln sind im Körper weitverbreitet. Sie finden sich namentlich in die Wandung von Hohlorganen eingelagert, einen wesentlichen Bestandteil derselben bildend: so im ganzen Darmkanal, in der Harnblase, den Ureteren, dem Nierenbecken, in der Gallenblase, im Bronchialbaum, in den Wandungen der Blut- und Lymphgefäße, in den Geschlechtsorganen; schließlich finden sie sich noch im Auge und in der äußeren Haut. Die glatte Muskulatur setzt sich aus einzelnen, spindelförmigen, sehr langen (45—225 μ) und schmalen (4—7 μ) Zellen („kontraktile Faserzellen") zusammen. Die glatten Muskelfasern sind durch mehr oder minder reichliches Bindegewebe zu Komplexen vereinigt. Die Vereinigung erfolgt entweder zu parallelfaserigen Häuten (Darmmuskeln) oder zu komplizierten Flechtwerken (Uterus, Harnblase).

Die glatte Muskulatur wird von SCHULTZ auch als „längsgestreifte" bezeichnet (scil. als nur längsgestreifte, im Gegensatz zu der längs- und quergestreiften Skelettmuskulatur). Die Längsstreifung rührt her von der Zusammensetzung der Muskelfaser aus Fibrillen. Die Fibrillen sind jedoch frisch schwer zu sehen: die glatten Muskelfasern erscheinen, frisch untersucht, glänzend-homogen**). Die Fibrillen müssen also annähernd dasselbe Lichtbrechungsvermögen haben, wie die sie zusammenhaltende Kittsubstanz. Indem man die letztere löst, kann man die Fibrillen zur Darstellung bringen. Das beliebteste Mittel hierzu ist 30% Kalilauge. Man läßt ein geeignetes Gewebsstück (einen ringförmigen Ausschnitt der Magenwand des Frosches — das gebräuchlichste Objekt für Untersuchungen an glatter Muskulatur) 30—45 Min. mazerieren, zerzupft es dann vorsichtig (in der Kalilauge — nicht in Wasser, das einen sofortigen Zerfall der organischen Substanz hervorrufen würde), oder legt einfach ein Deckglas auf, durch dessen Druck bereits eine genügende Zerteilung der Elemente herbeigeführt wird. Außer durch 30% Kalilauge kann man die Fibrillen auch durch 20% Salpetersäure, oder noch besser durch 50% Königswasser zur Anschauung bringen. SCHULTZ bringt die Stückchen nach 24stündigem Verweilen in 10% Salpetersäure, nach flüchtigem Abspülen, in eine Mischung gleicher Teile von 0,05% Osmiumsäure und 0,2% Essigsäure (frisch hergestellt), beläßt die Stücke 7 Tage in derselben (im Dunklen) und untersucht in Glyzerinwasser: die Fibrillen heben sich bei dieser Methode durch dunkelbräunliche Färbung deutlich ab. Wem die Mazeration in starken anorganischen Säuren oder in konzentrierten Laugenlösungen als gar zu eingreifende Operation erscheint, behandelt zweckmäßig mit konzentrierter wässeriger Lösung von Salizylsäure (die bekanntlich ein vorzügliches „Keratolytikum" ist) oder mit 10% Lösungen von Neutralsalzen (NaCl, KCl, Na_2SO_4). Die Fibrillen sind stark lichtbrechend; sie sind optisch völlig homogen. In den glatten Muskelzellen des Froschmagens haben die Fibrillen einen Durchmesser von 0,3 μ; sie sind ungefähr ebenso weit voneinander entfernt***).

---

*) In neuester Zeit ist eine ausgezeichnete, zusammenfassende Darstellung: „Die glatten Muskeln" (Ergebnisse der Physiologie, III. Jahrg., 2. Abt.) von GRÜTZNER erschienen, die ich leider erst bei der Korrektur benutzen konnte.

**) Schon aus diesem Grunde ist der altbekannte Ausdruck „glatte Muskeln" der SCHULTZschen Bezeichnung „längsgestreifte Muskeln" vorzuziehen.

***) Wenn man die glatten Muskelzellen in einem Organ in Größe und Gestalt möglichst unverändert untersuchen will, so empfiehlt sich nach GRÜTZNER am

Die glatten Muskelzellen haben einen langen (20—40 μ), stäbchenförmigen oder vielmehr walzenförmigen Kern mit abgerundeten Enden An den Kernpolen liegt eine mäßige Menge körnigen Sarkoplasmas. Ein selbständig darstellbares Sarkolemma, wie bei den quergestreiften Muskelfasern, existiert nicht. Die Muskelfasern sind vielmehr von äußerst zarten Bindegewebshäutchen eingescheidet. Zwischen diesen Längsscheiden verlaufen dünne Querbrücken. Diese haben Anlaß gegeben, daß man — wohl irrigerweise — eine Verbindung der einzelnen Muskelfasern durch Interzellularbrücken angenommen hat.

Die einzelnen Elemente der glatten Muskulatur sind nach der gegebenen Darstellung vollständig voneinander isoliert. Ein direkter Übergang eines an einer zirkumskripten Stelle einwirkenden Reizes von einer Muskelzelle zur anderen durch direkte Fortleitung wäre damit ausgeschlossen. Die Koordination sämtlicher Muskelfasern eines zirkumskripten Abschnittes bezw. die Fortleitung eines Reizes über weitere Strecken eines mit glatter Muskulatur versehenen Hohlorganes wäre demnach nur durch Annahme von nervösen Zentren bezw. Leitungen zu erklären. Tatsächlich sind die Wandungen aller genannten Hohlorgane reichlich mit Ganglienzellen versehen, und sind die glatten Muskelzellen eng von Nervenfasern umsponnen, die mit feinen Knöpfchen an den einzelnen Muskelzellen enden. — Allerdings wird man M. HEIDENHAIN nicht unrecht geben, wenn er schreibt*): „Wer jemals eine peristaltische Welle über den Darm hat hinwegziehen sehen, der wird gleich mir nicht vollständig befriedigt sein bei dem Gedanken, daß alle die Millionen und aber Millionen von Zellen, die bei dieser Gelegenheit in Aktion gesetzt werden, allein durch nervöse Korrelation zu einer solidarischen Tätigkeit vereinigt werden. Da wir beim Herzen durch physiologische Versuche ganz genau wissen, daß die Erregung und die Kontraktionswelle auch ohne Dazwischentreten von Nerven sich direkt durch das ganze Muskelfleisch hindurch fortsetzen können, so wird auch bei den glatten Muskelhäuten die Annahme einer protoplasmatischen Vereinigung der Faserzellen mindestens den Wert einer Arbeitshypothese haben.“ Dann wäre also direkte Vereinigung von Muskelfasern, vielleicht an ganz bestimmten Stellen, an denen dann der Reiz von Zelle zu Zelle übertreten würde, anzunehmen. M. HEIDENHAIN weist darauf hin, daß die glatten Muskelzellen in der Längsrichtung stark zusammenhängen, da bei künstlicher Auffaserung sich anscheinend kontinuierliche Fasern von mehreren Zentimetern Länge gewinnen lassen. Nach ROUGET sollen die schräg abgeschnittenen Enden in der Längsrichtung aneinanderstoßender Muskelfasern durch sägezahnartige Vorsprünge miteinander vereinigt sein. M. HEIDENHAIN steht auch der Annahme von Interzellularbrücken nicht durchweg ablehnend gegenüber. Er findet an Querschnitten von glatter Muskulatur, daß, wenn auch im allgemeinen in den primären Bündelchen überall Bindegewebe zwischen den Muskelfasern nachweisbar ist, doch an vereinzelten Stellen Zellenquerschnitte vorkommen, die anscheinend völlig miteinander verklebt sind. Dies wären dann, falls das allgemeine Vorhandensein von Interzellularbrücken sich nicht bestätigen sollte, spezi-

meisten Einlegen in 10 % Formalinlösung und Anfertigung eines Gefrierschnitts (ev. mit Färbung in Hämatoxylin).

*) M. HEIDENHAIN, Histologie des glatten Muskelgewebes und Struktur der glatten Muskelzelle. MERKEL-BONNETTS Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. X, S. 181.

fische Stellen für die Vereinigung der Faserzellen, Stellen, die zur Überleitung der Erregung von einem Element auf das andere dienen.

Zum Studium des Verhaltens der glatten Muskeln benutzt man am besten das „Magenringpräparat" vom Frosch, das jederzeit zur Verfügung steht. Sehr wichtige physiologische Untersuchungen sind auch am Schließmuskel der Teichmuschel (Bernstein, Fick u. a.), am Ureter des Kaninchens (Engelmann u. a.) etc. ausgeführt worden.

Das Magenringpräparat wird in folgender Weise gewonnen: Von dem Magen eines kräftigen Frosches wird nächst dem Pylorus mit einer geraden Schere ein ringförmiges Stück herausgeschnitten, der Ring durch einen Querschnitt geöffnet, und die Schleimhaut abgetragen. was sehr leicht geschieht. Nun ist die Muscularis, die den Hauptbestandteil des Magens ausmacht, nur von der dünnen Serosa und der zarten Submucosa bedeckt. In der Muscularis laufen fast sämtliche Elemente ringförmig: man hat also fast nur Faserzellen, die in derselben Richtung, einander parallel, verlaufen. Die von P. Schultz benutzten Präparate hatten im Durchschnitt eine Länge von 11 mm, eine Breite von $3^1/_2$ mm, eine Dicke von 1 mm. Die Länge der einzelnen Muskelfaser im Froschmagen beträgt nach Schultz im Mittel 380 μ, die Breite 8 μ, die Dicke 4 μ. In einem Schultzschen Magenringpräparat sind somit ca. 3 bis 4 Millionen glatte Muskelfasern enthalten. Während im Sartorius die einzelnen Primitivfasern so lang sind wie der Muskel selbst, liegen im Magenringpräparat ca. 30 Faserzellen in der Längsrichtung hintereinander.

Schneidet man den Ring auf, wie das Schultz regelmäßig getan hat, so ist es behufs Reizung mit unpolarisierbaren Elektroden (beziehungsweise behufs Vermeidung von metallischer Berührung der Muskulatur) zweckmäßig, an beide Enden des Bandes einen Faden festzubinden und diesen über einem runden Hölzchen zu einem Ringe zu knoten. An den so gebildeten beiden Ringen oder Ösen hängt man das Muskelband in den oberen, festen und unteren, beweglichen, an dem Zeichenhebel befestigten Metall- oder Glashaken auf und stellt durch Kochsalzton die Verbindung zwischen Metall (Zink) und Muskel her (vergl. Fig. 86).

Es empfiehlt sich überhaupt, diese Zuleitung, bei welcher die Polarisation so gut wie vollständig vermieden wird, durchweg anzuwenden. Man verfährt nach Grützner am besten folgendermaßen: Wie aus nebenstehender Zeichnung ersichtlich, ist in die aus einem dünnen Glasstab gebogenen Häkchen der (geschlossene) Magenring (R) oder das Magenband eingehängt. Beide Häkchen sind in Zink (Z) eingesetzt: der Raum zwischen dem Zink und der Muskelhaut des Magens ist mit Kochsalzton ausgefüllt: der obere Haken ist fixiert, der untere steht mit dem

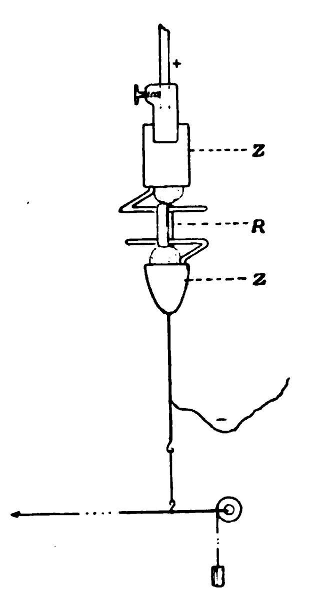


Fig. 86. Aufhängung des Magenringes R in Glashaken. Die den Ring oben und unten berührenden punktierten Massen bestehen aus Kochsalzton, welcher an Zinkplatten (Z) angeklebt ist.

Zeichenhebel in Verbindung, beide mit den Reizelektroden, welche dem Magenring den Strom von außen, nicht wie gewöhnlich von innen (von der Schleimhautseite) zuführen. Alles befindet sich selbstverständlich in der feuchten Kammer eines Myographions.

Während bei jedem, auch noch so elenden Frosch elektrische Reizung quergestreifter Muskeln oder ihrer Nerven von Erfolg begleitet ist, so wird man so manchen Magenring, namentlich von Winterfröschen, selbst gegenüber stärkeren Reizmitteln völlig unerregbar finden. Vermutlich ist die vollständige Ruhe und Untätigkeit dieses Organs im Hungerzustand der Tiere schuld daran. Es empfiehlt sich daher, den zu verwendenden Tieren 24—30 Stunden vor dem Versuch den Magen mit Fleisch oder sonstiger Nahrung anzufüllen. Auch ist das längere (einige bis zu 24 Stunden lange) Liegenlassen des leeren Magens in dem getöteten Tiere von vortrefflicher Wirkung für die Erregbarkeit.

An dem geschilderten (offenen) Magenringpräparat stellte SCHULTZ seine Experimente an[186—190]. Er ließ dasselbe zunächst isotonische und isometrische Zuckungen ausführen. Die Enden des Präparates wurden von eigens konstruierten Muskelklemmen gefaßt, das obere Ende in geeigneter Weise an einem Stativ befestigt, die untere Klemme durch eine Platinöse an den Schreibhebel angehakt. Für die isotonische Zuckung wurde ein sehr leichter Schreibhebel von 12 cm Länge benutzt; der Angriffspunkt des Muskels war 3 cm von der Drehachse entfernt (also Vergrößerung der Kurven 4:1); das Drehungsmoment am Angriffspunkt des Muskels, an der Wage gemessen, war 0,35 g. Für das isometrische Verfahren benutzte SCHULTZ die Torsionselastizität. Zwischen den 4 cm voneinander entfernten Enden eines soliden Messingbügels war ein Stück besten englischen Uhrfederstahls von 0,9 mm Höhe und 0,1 mm Dicke ausgespannt. Der Muskel griff $3^1/_2$ mm von der Achse entfernt an und suchte die Uhrfeder zu torquieren. Die Länge des Schreibhebels betrug 12 cm. Gereizt wurde durch den konstanten Strom. Einen maximalen Reiz lieferte der Strom einer mehrgliedrigen GROVEschen Kette, und zwar wurde regelmäßig durch einen Strom von 1 Sekunde gereizt. Die Trommel eines BALTZAHRschen Kymographions wurde auf langsamen Gang gestellt ($^1/_4$ cm pro 1 Sekunde). Zwischen zwei Reizen wurde im allgemeinen eine Pause von 6,6 Minuten eingeschoben.

Das, was die Muskelkurve der glatten Muskulatur vor derjenigen des quergestreiften Muskels in erster Linie auszeichnet, ist der außerordentlich langsame Ablauf der Kontraktionsphasen beim glatten Muskel. Alle Erscheinungen, welche beim quergestreiften Muskel „mikrochronisch" sind, verlaufen hier „makrochronisch". Während bei den quergestreiften Froschmuskeln die einzelne Zuckung ca. 0,1 – 0,3 Sekunden dauert, erstreckt sich beim glattenMuskel die Kontraktion bis über 2 Minuten, verläuft also über 600mal langsamer als jene und über 120mal langsamer als die der Schildkrötenmuskeln, welche die längste Zuckungsdauer (= ca. 1 Sekunde) unter den bisher untersuchten quergestreiften Muskeln aufweisen. Die Dauer des der Kontraktion vorausgehenden Latenzstadiums beträgt ca. $1^1/_2$ Sek., ist also ungefähr 400mal größer als beim quergestreiften Muskel. — Das, was die isotonische Zuckungskurve auszeichnet, ist fernerhin die (relative) Steilheit des aufsteigenden Schenkels gegenüber dem flachen Abfall des absteigenden Schenkels. Das Stadium der sinkenden Energie ist gegen das Stadium der steigenden Energie ganz außerordentlich verlängert und nimmt den größten Teil der gesamten Kontraktionsdauer ein. Das Stadium der steigenden Energie währt etwa 15 Sekunden; die

Kurve beginnt mit einer sehr flachen Konvexität gegen die Abszisse, welche alsbald in eine Konkavität übergeht; die Verkürzung erfolgt zuerst langsam, dann mit zunehmender, dann wieder mit schnell abnehmender Geschwindigkeit bis zum Höhepunkt. Dieser stellt eine sehr flache Kuppe dar, so flach, daß dieselbe einem Plateau fast nahe kommt, ohne jedoch wirklich ein solches zu bilden. Die Erschlaffung beginnt wieder sehr langsam, geht vorübergehend etwas schneller vor sich (daher hier in der Kurve eine geringe Konvexität gegen die Abszisse auftritt), und dann tritt eine ganz allmähliche Annäherung an die Abszissenlinie ein. Häufig erreichen die Kurven die Abszissenlinie überhaupt nicht völlig (bei der von SCHULTZ gewählten minimalen Belastung durch den sehr leichten Hebel). Fig. 87*a* gibt eine isotonische Zuckungskurve des Magenringpräparates nach P. SCHULTZ wieder. (Die Hubhöhen verschiedener Präparate sind verschieden je nach den Dimensionen und der Vitalität des benutzten Präparates; — am besten eignen sich frisch gefangene Frösche, ungeeignet sind Gefangenschaftstiere am Ausgang des Winters.)

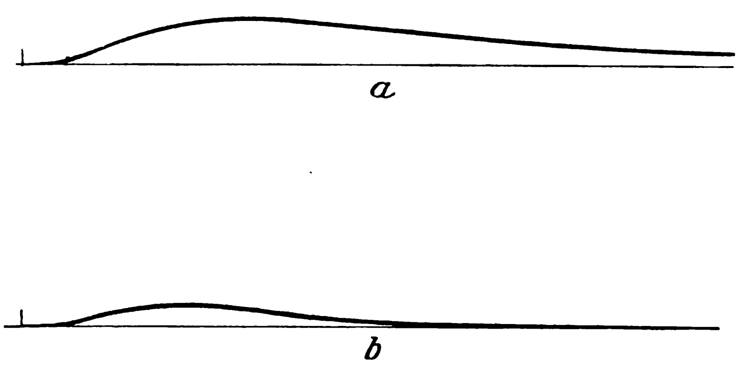


Fig. 87. *a* = Isotonische, *b* = isometrische Kurve des glatten Muskels (1 cm = 4 Sek.).

Die isometrische Kurve (s. Fig. 87*b*) zeigt gegenüber der isotonischen Kurve hochgradige Verschiedenheiten. Dieselben treten hier besonders deutlich hervor, weil es bei der langsamen Kontraktion der glatten Muskulatur im Gegensatz zu der rapiden Zuckung des quergestreiften Körpermuskels leicht gelingt, isotonische Kurven ohne jede Schleuderung zu erhalten. Die Gesamtdauer der isometrischen Kontraktion ist bedeutend kürzer; ferner ist die isometrische Muskelkurve annähernd symmetrisch. Der Höhepunkt der Kurve liegt dem Beginn der Erhebung näher als beim isotonischen Verfahren, so daß das Stadium der wachsenden Spannung nur etwa 12 Sekunden beträgt. Es tritt also hier der Umstand deutlich hervor, daß die Spannung eher ihren größten Wert erreicht, als die lebendige Kraft. Sodann wird der absteigende Schenkel in seinem Verlauf dem aufsteigenden mehr ähnlich; die Geschwindigkeit der Spannungsabnahme nähert sich derjenigen der Spannungszunahme. Zwar sinkt auch hier wieder der letzte Teil der Kurve nur langsam gegen die Abszisse ab, doch erreicht er sie regelmäßig, und eine Bestimmung der gesamten Kontraktionsdauer ist daher hier leichter und sicherer anzustellen; sie beträgt etwa 40 Sekunden.

P. SCHULTZ hat des weiteren die Beeinflussung der isotonischen und isometrischen Muskelkurve durch die Temperatur studiert und dieselbe

mit der durch GAD und HEYMANS am quergestreiften Froschmuskel konstatierten verglichen. GAD und HEYMANS hatten gefunden, daß beim isotonischen Verfahren sich ein absolutes Minimum in der Nähe des Gefrierpunktes ergibt, ein relatives Minimum bei etwa 19° C; ferner ein absolutes Maximum bei etwa 30° und ein relatives Maximum bei 0°. Dieser scheinbar paradoxe Befund trifft nach SCHULTZ für die längsgestreiften (glatten) Muskeln nicht zu. Hier zeigt sich vielmehr, daß die Hubhöhe von einem Minimum von 5° C regelmäßig proportional der Temperatur zunimmt bis zu einem Maximum; dieses Maximum liegt wesentlich höher als beim quergestreiften Muskel, nämlich bei ca. 39°; von da ab nimmt die Hubhöhe rasch ab bis zum Werte 0 bei ca. 50°. Was die Form der Kurve betrifft, so hat die letztere bei Temperaturen in der Nähe des Gefrierpunktes eine annähernd symmetrische Gestalt. Bei zunehmender Temperatur wird der aufsteigende Schenkel der Muskelkurve kurz und steil, der absteigende Schenkel sehr in die Länge gezogen und flach (wie oben für die isotonische Muskelkurve bei Zimmertemperatur geschildert). Bei Temperaturen über das Maximum hinaus (über 39°) gerät der Muskel in einen Zustand, daß er auf eine einmal hervorgerufene Kontraktion hin die Neigung hat, bis zu einem gewissen Grade in dem Kontraktionszustande zu verharren. — Bei isometrischem Verfahren nimmt ebenfalls die Kurvenhöhe mit steigender Temperatur regelmäßig zu. Die Gipfelpunkte der isometrischen und isotonischen Zuckungskurve liegen bei niederer und mittlerer Temperatur weit auseinander: derjenige der isometrischen Zuckung dem Ausgangspunkt der Kurve beträchtlich näher als der der isotonischen Kurve. Bei zunehmender Temperatur rücken beide Gipfelpunkte dem Ausgangspunkt der Kurve näher, und zwar vermindert sich hierbei der Abstand des isotonischen Gipfelpunktes von dem isometrischen immer mehr, sodaß bei Temperaturen im Bereich von 39° und darüber der Gipfelpunkt der isotonischen Muskelkurve vom Anfangspunkt annähernd ebenso weit entfernt ist wie der der isometrischen Kurve. Bei zunehmender Temperatur nimmt ebenso sehr das Absinken der isometrischen Kurve wie das Ansteigen an Geschwindigkeit zu — im Gegensatz zur isotonischen Kurve, bei der bei erhöhter Temperatur das Absinken von der einmal erreichten Hubhöhe ganz außerordentlich verzögert erscheint. — GAD und HEYMANS hatten zuerst für den quergestreiften Muskel experimentell sicher nachgewiesen, daß bei fortgesetzter Temperatursteigerung der Muskel nicht unmittelbar aus dem Maximum seiner Leistungsfähigkeit in das Stadium der Wärmestarre übergeht, daß vielmehr, ehe diese beginnt, die Leistungen des Muskels bei steigender Erwärmung mehr und mehr bis auf 0 abnehmen. Auch für den glatten Muskel gilt, daß die Reizbarkeit — bei 50° — völlig erloschen ist, ehe noch irgend eine Verkürzung durch die Wärme auftritt; erst bei 60° C tritt Wärmestarre ein.

Mechanische Reizung, Quetschung, Druck, Stoß bewirken eine Zusammenziehung der Muskulatur. Mehrfache, kurz aufeinander folgende Reizungen verstärken die Dauer und Höhe der Kontraktion, führen aber keinen eigentlichen Tetanus herbei. Zuweilen gelingt es schon durch sanftes Streichen mit einem mit Kochsalzlösung befeuchteten Pinsel, eine Zusammenziehung hervorzurufen. Diese stellt aber nicht eine direkte Muskelwirkung dar; sie fehlt nämlich am atropinisierten Präparat (während kurze kräftige mechanische Reizung hier noch wirksam ist); sie ist vielmehr nach SCHULTZ ein Reflexphänomen, vermittelt durch die Nerven

und Ganglienzellen des Präparates. Auch kurze (nicht zu starke) Dehnung kann reflektorisch eine Kontraktion auslösen.

Bezüglich der Einwirkung von thermischen Reizen hatte GRÜNHAGEN behauptet, daß lebende glatte Muskeln des Frosches bei der Erwärmung sich ausdehnen, bei der Abkühlung sich verkürzen, und daß die glatten Muskeln der Säugetiere sich im allgemeinen umgekehrt verhalten. Dies ist aber nach SCHULTZ nicht richtig. SERTOLI[184]) fand an dem Musculus retractor penis (dem für Untersuchungen über glatte Muskulatur geeignetsten Säugetiermuskel), daß nicht die absolute Höhe der Temperatur. sondern die Änderung derselben für die glatte Muskulatur einen Reiz bedeute: also die Abkühlung, wenn der Muskel sich in warmem Medium befindet, die Erwärmung, wenn das Medium kühl ist. Die Verkürzung des Retractor penis durch Temperaturreize ist eine sehr bedeutende; sie kann 50 Proz., ja 60 Proz. der ursprünglichen Länge betragen. Die durch Wärme ausgelösten Kontraktionen sind viel kräftiger als die durch starken elektrischen Reiz hervorgebrachten.

SCHULTZ bestätigte die Angabe SERTOLIS, daß es die Änderung der Temperatur ist, die den Reiz für die längsgestreiften Muskeln abgibt. SCHULTZ erwärmte in einem geeigneten Apparate sein Magenringpräparat allmählich von niederer Temperatur auf höhere. Es zeigte sich da, bei ca. 20° beginnend, eine langsame Dehnung, die bei etwa 28° durch eine oder mehrere kräftige Kontraktionen unterbrochen wurde. Ganz analog verhält sich der Musculus retractor penis. Die primäre Dehnung bei der Erwärmung ist nach SCHULTZ direkte Muskelwirkung. Nach ihm werden bei Kalt- wie bei Warmblütern die glatten Muskeln durch Wärme allmählich gedehnt, durch die Kälte mäßig (bei diesen kräftiger als bei jenen) verkürzt. Die bei Erwärmung oder Abkühlung sich einstellende Kontraktion (bezw. Folge von Kontraktionen) stellt nach SCHULTZ keine direkte Muskelwirkung dar: sie bleibt am atropinisierten Präparate aus: sie sei vielmehr — ebenso wie die Kontraktion des glatten Muskels auf Streichen mit feuchtem Pinsel — reflektorisch bedingt.

Bei der Analyse der Einwirkung von mechanischen und thermischen Reizen, wie bei der Erörterung der Wirkung von Pharmacis auf die glatte Muskulatur (s. weiter unten) macht sich die große Schwierigkeit geltend, daß es kaum mit Sicherheit möglich ist, zu entscheiden, inwieweit ein beobachteter Reizerfolg oder eine spontan auftretende Kontraktionserscheinung auf die Muskelelemente selbst oder auf die inter- und intramuskulär gelegenen Nerven- und Ganglienzellen bezogen werden darf*). Es sind die Ansichten in dieser Beziehung noch sehr geteilt und schreiben die einen den außerordentlich reichlich entwickelten Nervenplexus in glattmuskeligen Organen (Darm, Blase, Magen) für deren Bewegungen eine sehr große Bedeutung zu, während die anderen gerade im Gegenteil von einem myogenen Ursprung der betreffenden motorischen Vorgänge sprechen.

Organe mit glatter Muskulatur zeigen in natürlichem Zustande einen gewissen Tonus und außerdem häufig spontane rhythmische Kontraktionen. Spontankontraktionen glattmuskeliger Teile am Magenring vom Frosch hatte schon RANVIER (1876) beobachtet**). Dann wurde die gleiche Erscheinung von SERTOLI am Musculus retractor penis von

*) s. BIEDERMANN, Elektrophysiologie. In „Ergebnisse der Physiologie", Bd. I, 2, S. 132.

**) Das Folgende nach BIEDERMANN, a. a. O., S. 133 ff.

Pferd und Esel gesehen, wenn die betreffenden Präparate in einer feuchten Kammer bei einer Temperatur von 20—40° C gehalten wurden. Da diese Bewegungen tagelang (in einem Falle fünf Tage) andauerten, und Ganglienzellen sich weder im Muskel noch im umgebenden Gewebe nachweisen ließen, so schloß SERTOLI auf den myogenen Ursprung der Kontraktionen. SCHULTZ konnte ein analoges Verhalten auch am Magenmuskelpräparat vom Frosch konstatieren. Die Kontraktionen folgen in der Regel ohne Pause aufeinander; bisweilen wechseln stärkere Zusammenziehungen mit schwächeren ab; jede einzelne Kontraktion zeigt einen steilen aufsteigenden und einen flacheren absteigenden Schenkel. Erniedrigung der Temperatur bringt sie zum Verschwinden, Erhöhung ändert nicht nur die Form der Kurven, sondern vermag solche Kontraktionen auch an Präparaten hervorzurufen, wo vorher keine wahrnehmbar waren.

Sehr eingehende Untersuchungen über denselben Gegenstand hat neuerdings R. S. WOODWORTH [207]) publiziert. Es ergab sich, daß die Spontankontraktionen des Froschmagenringes oft 18—30 Stunden andauern, im übrigen aber bezüglich ihrer Höhe, wie in bezug auf Verlauf der einzelnen Kontraktionen und die Länge der Pausen außerordentliche Verschiedenheiten darbieten. Je größer die Ruhezeit zwischen zwei Kontraktionen ist, desto höher wird die später folgende. Wärme verringert den Tonus und vermindert die Höhe der Zusammenziehungen unter gleichzeitiger Beschleunigung des Rhythmus. Die spontanen Kontraktionen sind nicht wie beim Herzen maximale; auch läßt sich keine refraktäre Periode und kompensatorische Pause konstatieren, doch erscheint die Erregbarkeit nach einer kräftigen Kontraktion erheblich geschwächt.

Ähnliche rhythmische Spontankontraktionen werden nun auch an vielen, man kann sagen den meisten glattmuskeligen Teilen beobachtet und stehen offenbar in innigstem Zusammenhang mit den automatischen Bewegungen vieler solcher Organe (Darm, Magen, Blase). Nachdem bereits CAPPARELLI an der Blase von Säugetieren experimentiert hatte, wurde dasselbe Objekt von der Katze neuerdings wieder von STEWART benutzt und als vorzüglich geeignet zur Untersuchung der glatten Muskulatur der Warmblüter bezeichnet [208]). STEWART arbeitete sowohl an dem noch in situ befindlichen, von Blut durchströmten, wie auch mit dem ausgeschnittenen Organ. Spontankontraktionen in ziemlich unregelmäßigem Rhythmus waren in der Regel zu beobachten. Wie bei anderen glattmuskeligen Teilen ist auch hier ein Tonus vorhanden, der durch Abkühlung gesteigert, durch Wärme vermindert wird und bei etwa 40° C ein Minimum erreicht. Über 40° beginnt dann eine neuerliche tonische Verkürzung, die bei etwa 53° ein Maximum erreicht; bei etwa 57° C erschlafft der Muskel neuerdings, um endlich bei 69° C in den Zustand der Starre überzugehen.

Ausgedehnte Untersuchungen über die Physiologie der glatten Muskeln und vor allem auch über die rhythmischen Spontankontraktionen verdanken wir BOTTAZZI [191—193]). Dieser Forscher empfiehlt zum Studium besonders den Ösophagus der niederen Wirbeltiere, sowie der Vögel (namentlich von Hühnerembryonen in der zweiten Hälfte der Entwickelung). Ein der Länge nach ausgeschnittener Streifen des Organes bietet wegen der parallelen Richtung aller Längsmuskelzellen sehr günstige Bedingungen; ebenso auch ein aufgeschnittener Ring in bezug auf die transversalen (Ring-) Muskelelemente. Hat sich nach mehreren Stunden der tonische Kontraktionszustand verloren, so zeigen Präparate vom Frosch und von der Kröte oft, namentlich aber nach Einwirkung gewisser Gifte (Kokain), sehr regel-

mäßige rhythmische Kontraktionen. Zwischen den Elementen der Ring- und Längsmuskelschicht des Ösophagus ließen sich gewisse Verschiedenheiten erkennen. Die Frequenz der rhythmischen Kontraktionen war bei den ersteren geringer, dagegen waren die einzelnen Kontraktionen höher und hatten einen mehr tonischen Charakter. BOTTAZZI vergleicht jene den weißen, die Ringmuskeln dagegen den roten quergestreiften Muskeln. Temperaturreize wirken auf die Ösophaguspräparate außerordentlich stark. Auftropfen von 0,75 % NaCl-Lösung von 40° C einerseits und 8° andererseits bewirkte eine maximale Kontraktion, der ersterenfalls eine sehr starke Verminderung des normalen Tonus folgte. Auch Temperaturen unter 40° C können als Reiz wirken, wenn das Präparat vorher einer niedrigeren Temperatur ausgesetzt war (Temperaturkontrast). Als Optimum kann für die Ösophagusmuskeln der Kröte eine Temperatur von etwa 23—24° C angesehen werden, bei welcher ein solches Präparat am längsten funktionsfähig bleibt ohne Tonusverlust und ohne zu ermüden. Die größte Höhe erreichen die automatischen Kontraktionen bei 27—30° C, die größte Frequenz unter Abnahme der Kontraktionsgröße bei 32—36° C. Bei etwa 12—13° C beginnen die Muskeln des Ösophagus sich zu verkürzen, und es erreicht diese Tonuszunahme das Maximum bei 0—2° C; dabei hören die rhythmischen Kontraktionen völlig auf, um bei darauf folgender Erwärmung um so kräftiger wieder zu erscheinen. Ösophaguspräparate von Vögeln (Hühnern) zeigen schon bei 10 tägigen Embryonen in einer erwärmten feuchten Kammer lebhafte rhythmische Kontraktionen, welche noch deutlicher am 15.—16. Tage auftreten. Später machen sich vielfach an den gezeichneten Kurven neben den kleineren rhythmischen Kontraktionen größere Wellen (Tonusschwankungen) bemerkbar, welchen jene als sekundäre Erhebungen aufgesetzt sind und die offenbar eine Erscheinung gleicher Art darstellen, wie sie zuerst FANO an den Atrien des Schildkrötenherzens, BOTTAZZI auch an jenen des Amphibienherzens beobachtet hat. Während des Maximums einer solchen Tonusschwankung sind die superponierten rhythmischen Kontraktionen wesentlich kleiner als während der Zeit der größten Erschlaffung des Muskelpräparates. (BOTTAZZI will hier den Tonus, sowie die Schwankungen desselben auf einen wechselnden Kontraktionszustand des Sarkoplasmas der Muskeln beziehen und meint, daß im Sarkoplasma allein die Ursache der Auslösung automatisch rhythmischer Kontraktionen liege — vergl. S. 572.)

Eine automatische Tätigkeit glattmuskeliger Organe und Organteile findet sich auch sehr verbreitet bei wirbellosen Tieren. So zeigt nach BOTTAZZI der ausgeschnittene Ösophagus von Aplysia depilans eine sehr ausgeprägte rhythmische Tätigkeit, die durch ihre Regelmäßigkeit oft an die Pulsationen des Herzens erinnert. In anderen Fällen beobachtet man, wie unter Umständen auch am Herzen, periodische Gruppenbildung, wobei außerdem häufig ganz regelmäßige Tonusschwankungen auftreten. Obschon jeder Teil des Ösophagus die Fähigkeit besitzt, automatische Erregungen zu erzeugen, so gehen diese doch normalerweise vom Vorder- (Mund-) Ende aus. Spontane rhythmische Kontraktionen sind dann weiter noch an den Retraktoren des Rüssels von Sipunculus nudus, sowie denen der Körperwand dieses Tieres beobachtet worden, ferner am Darm von Astropecten aurantiacus und Luidia ciliaris.

Am Hautmuskelschlauch des Regenwurms, und zwar an den durchlaufenden Längsmuskelzügen, hat STRAUB nach sorgfältiger Entfernung der Bauchganglienkette ebenfalls rhythmische Spontankontraktionen beob-

achtet[199]). Dieselben zeigen nur selten einen ganz regelmäßigen Rhythmus und dauern ebenfalls viele Stunden an. Auch die Ringmuskulatur macht Spontankontraktionen; nur sind dieselben der geringeren Längenausdehnung des Präparates wegen entsprechend niedriger. Alle Präparate, welche Spontankontraktionen machten, zeigten eine sehr ausgeprägte Empfindlichkeit für mechanische Reize in Form von Dehnung, und es ist vielleicht die Wiederausdehnung des belasteten Muskelpräparates bis zu einem gewissen Grade als auslösender Reiz bei jeder neuen Spontankontraktion anzusehen. Jedenfalls konnte STRAUB an ganglienfreien Stücken des Regenwurmes auf horizontaler Unterlage, also in ausgedehntem Zustande, niemals Spontankontraktionen beobachten. Auch stehen dieselben in direktem Zusammenhang mit dem Grad der erreichten Dehnung: je mehr sich diese einem gewissen Optimum nähert, desto höher werden sie. Es würde sich also hier um eine ähnliche Erscheinung handeln, wie am Schneckenherzen, wo BIEDERMANN seinerzeit auch fand, daß die Spannung (Dehnung) der Muskulatur den auslösenden Reiz für die rhythmischen Kontraktionen bildet.

In bezug auf die Frage, ob die Kontraktionen der Regenwurmpräparate myogenen oder neurogenen Ursprunges sind, neigt STRAUB durchaus der ersteren Auffassung zu. Er fand, daß die Kontraktionen auch dann noch hervortreten, wenn einem Wurm ein längeres Stück des Bauchstranges exzidiert und nach Verheilung der ganglienlose Abschnitt untersucht wird. Dasselbe Präparat reagierte auch auf Dehnungsreize wie ein normales. Da nun in dem gegebenen Zeitraume (8 Tage) degenerative Prozesse an den marklosen Nerven des Hautmuskelschlauches wohl vorausgesetzt werden dürfen, Ganglienzellen aber überhaupt nicht vorhanden waren, so scheint die Annahme einer myogenen Entstehung der Spontankontraktionen wohl die nächstliegende zu sein. Auch BOTTAZZI, welcher die spontanen Kontraktionen an den Ambulakralfüßchen von Astropecten, am M. retractor von Sipunculus nudus und am ganglienlosen Ösophagus von Aplysia untersuchte, kommt zu dem Schlusse, daß Rhythmizität und Automatie eine prinzipielle Eigenschaft der glatten Muskeln überhaupt und jener der Evertebraten im speziellen darstellen, und konstatiert für die beobachteten Fälle eine weitgehende Analogie mit der Automatie und Rhythmizität des Herzens (vergl. Kap. VII).

Auf einem gerade entgegengesetzten Standpunkte in dieser Beziehung steht P. SCHULTZ. Er hält alle automatisch-rhythmischen Kontraktionen glattmuskeliger Teile (speziell bei Wirbeltieren) für reflektorisch vermittelt durch Ganglienzellen, welche in dem Organe selbst gelegen sind. Zugunsten dieser Auffassung wird hauptsächlich der Umstand angeführt, daß durch Benetzen mit einer 5 % Atropinlösung die automatischen Bewegungen des Froschmagenringes aufhören. Konsequenterweise faßt SCHULTZ auch den Tonus glatter Muskeln als ein Reflexphänomen auf, „als einen durch beständige kleine Reize reflektorisch unterhaltenen mittleren Kontraktionszustand“, ebenso auch die Peristaltik glattmuskeliger Organe (Darm, Ureter.)

WINKLER[198]) nimmt sozusagen eine Mittelstellung ein, indem er zwar zugibt, „daß in sehr vielen Fällen die nervösen Elemente ihre Hand im Spiele haben“, anderseits jedoch die Meinung vertritt, „daß auch ein gänzlich nervenfreier Muskel spontane Kontraktionen zeigen kann“. Er weist auf die Unwahrscheinlichkeit der Annahme hin, daß, wie in den Versuchen von SERTOLI, in einem abgeschnittenen dünnen Muskelstreifen eines Warmblüters Ganglienzellen und ihre nervösen Verbindungen tage-

lang lebendig und erregbar bleiben sollen. Außerdem müsse immer wieder daran erinnert werden, daß rhythmische Automatie in zahllosen Fällen, und gerade auch bei Muskeln (BIEDERMANN), von Ganglienzellen und Nerven ganz unabhängig gefunden wird (Herzspitze, Sartorius etc). WINKLER bemerkt, daß die glatten Muskeln geradezu eine Ausnahmestellung einnehmen würden, wenn sie sich nicht auch ohne nervöse Einflüsse rhythmisch oder periodisch zusammenziehen könnten.

WINKLER benutzte wie P. SCHULTZ das Magenringpräparat vom Frosch. Reizungen mit dem konstanten Strom führte er aus unter Benutzung von 2—4 Daniells mit Nebenschließung von 200—2000 Siemens, unter Anwendung von unpolarisierbaren Elektroden. Bei einer Schließungsdauer von $^1/_2$ bis 1 Sek. erhielt WINKLER einfache Kurven, die aber untereinander große Verschiedenheiten aufwiesen. Das Stadium der steigenden Energie variierte von 8 bis 30 Sekunden (vergl. dagegen SCHULTZ); die Dauer des Abstieges war stets viel länger als die des Anstieges und betrug im allgemeinen 30—60 Sekunden. Ganz anders stellten sich die Kurven dar, wenn der Strom 5 Sek. und länger geschlossen gehalten wurde. Bei 5 Sek. Reizung (2 kleine Daniells, 500 Siemens Nebenschließung) erhoben sich ganz anders gestaltete, nämlich doppelgiflige Kurven auf die mehr als doppelte Höhe. Bei längerer Reizdauer machten sich oft während der Schließungsdauer rhythmische Kontraktionen bemerkbar, wie sie ähnlich von ENGELNANN am Ureter, von BIEDERMANN unter gewissen Umständen auch am quergestreiften Muskel unter der Einwirkung des konstanten Stromes beobachtet worden sind. Bei langer Schließungsdauer (4 Min. z. B.) folgt — nach einer kräftigen Schließungszuckung und einer Reihe schwacher rhythmischer, in Pausen von 0,6 Min. sich folgender Zusammenziehungen — eine weniger starke Öffnungszuckung (Fig. 88). — Das Latenzstadium schwankt zwi-



Fig. 88. Reizung mit ↓ Strom (2 Dan., 1500 Siem. N.S.), Schließungsdauer 4 Min.

schen 2 und 10 Sekunden. Stets gehören zu den größeren Latenzen die kleineren, zu den kleineren Latenzen die größeren Zusammenziehungen. — Einzelne Induktionsschläge (Öffnungsschläge) wirken nach WINKLER am Magenring erst bei solchen Intensitäten merklich erregend, bei denen zugleich eine Schädigung der Muskeln herbeigeführt wird. Schließungs-



Fig. 89. Reizung mit STÖHRERscher Maschine (Reizdauer $^1/_4$ Sek.).

Fig. 90. Tetanuskurve des glatten Muskels (6 cm R.A., Reizdauer 1 Sek.).

induktionsschläge zeigten sich als ganz unwirksam. Dagegen erwiesen sich die Strömc der STÖHRERschen Maschine infolge ihrer ungleich längeren Dauer als sehr wirksam*). Die so gezeichneten Kurven (s. Fig. 89) sind

*) Vgl. GRÜTZNER, Über die Reizwirkungen der STÖHRERschen Maschine. PFLÜGERS Archiv, Bd. 41, S. 256.

fast symmetrisch (gleich lange Kreszente und Dekreszente), und entspricht nach GRÜTZNER diese Kontraktionsform vielleicht der eigentlichen normalen elementaren Zusammenziehung glatter Muskeln. — Reizung mit tetanisierenden Induktionsströmen (DUBOIS-REYMONDscher Schlittenapparat, Rollenabstand 5—7 cm, Reizdauer 1 Sek.) bewirkt rasche und sehr bedeutende tetanische Zusammenziehung (s. Fig. 90). Das Stadium der Latenz ist außerordentlich verkürzt und beträgt 1—1,5 Sek. und weniger. Der Abstieg der Kurven pflegt sich über mehrere Minuten hin auszudehnen, sehr oft bleibt der Muskel andauernd verkürzt.

BOTTAZZI fand am Ösophagus von Aplysia auch Reizung mit Induktionsschlägen sehr wirksam. Durch eine Folge an sich unwirksamer Induktionsschläge lassen sich an dem (im allgemeinen zu Spontankontraktionen sehr neigenden) Präparat regelmäßige Kontraktionen in einem von der Reizung unabhängigen Rhythmus auslösen. Stärkere Einzelschläge in Zwischenräumen von 1 Sekunde bewirken kräftige tetanusartige Zusammenziehung, an deren Kurve die Einzelreize nur noch durch sehr kleine Erhebungen angedeutet sind.

WINKLER berichtet über eine von anderen Autoren nicht registrierte Beobachtung. Er fand nämlich, daß infolge elektrischer Reizung nicht selten Verlängerung, also Erschlaffung des Muskelringes eintrat. Bei Anwendung mittelstarker tetanisierender Induktionsströme ging der Schreibhebel oft erst mehrere Millimeter herab, um sich dann um so kräftiger zu erheben. Auch konstante Ströme hatten mitunter ähnliche Erfolge. So konnte WINKLER bei einzelnen Präparaten sicher beobachten, daß z. B. absteigende Ströme bei Schließung eine geringe Verkürzung, bei Öffnung dagegen eine deutliche Verlängerung bewirkten, aufsteigende dagegen gerade den umgekehrten Erfolg hatten.

Die Einwirkung von Pharmacis auf die glatten Muskeln. MORGEN[185]) hat zuerst am Froschmagenring chemische Reizversuche angestellt. Er untersuchte hauptsächlich Stoffe, die am quergestreiften Muskel ausgesprochene Reizwirkung hervorrufen. Chloroform in Dampfform bewirkt am Magenring wie am Sartorius des Frosches langsam ansteigende Verkürzung und schließlich Muskelstarre. Ammoniak (in Dampfform) ruft bekanntlich am Sartorius lebhafte Zuckungen und Tetanus hervor; der Muskel verfällt nicht in Starre, sondern stirbt unter nachträglicher Dehnung ab. Am Magenring bewirkt Ammoniak Verkürzung, deren Maximum in ca. 5 Minuten erreicht ist, darauf langsam beginnende, oft sehr beträchtliche Dehnung. Der Ätherdampf reizt den Sartorius zu vorübergehenden Kontraktionen, denen später eine Dehnung des Muskels folgt. Die Erregbarkeit ist bei Beginn der Dehnung verschwunden. Starre wird erst durch sehr lange Einwirkung des Athers hervorgerufen. Am Magenring übt der Äther keinen Reiz aus; es tritt keine Kontraktion ein, sondern gleich eine starke Dehnung. Die Erregbarkeit wird nicht beeinträchtigt. Starre tritt nicht ein. MORGEN führt die Dehnung durch den Ätherdampf auf Lähmung der den Muskeltonus aufrecht erhaltenden Ganglienzellen zurück; „daß der Äther eine akute Erschlaffung der glatten Muskelfasern anregt, ist wohl nicht anzunehmen“. — Säuren, die den quergestreiften Skelettmuskel lebhaft reizen (0,5 % Salzsäure bedingt z. B. am Sartorius Tetanus und Starre), rufen am Magenring niemals Kontraktion (sondern Absterben in mäßig erschlafftem Zustande) hervor. Durch 2,5 bezw. 5 % Chlornatriumlösung läßt sich am Magenring meist Kontraktion erzielen. Die Kontraktion ist

dauernd; der Muskel stirbt in kontrahiertem Zustand ab. Natronlauge (2,5 und 5 %) wirkt als sehr starker Reiz; es erfolgt sofort eine rasche kräftige Kontraktion des Präparates, der sich aber alsbald eine sehr starke Dehnung anschließt, während der Muskel abstirbt.

Die folgenden Untersucher haben die Wirkung von Pharmacis geprüft, indem sie dieselben teils intravenös oder subkutan einverleibten, teils in schwachen Konzentrationen (um lokale „Reizwirkung" zu meiden) direkt applizierten.

Nach der gemeinsamen Angabe der Autoren wirkt das Kurare nicht lähmend auf die motorischen Nervenendigungen der glatten Muskeln wie auf die der quergestreiften Muskeln.

Die Stelle des Kurare vertritt für die glatten Muskeln gewissermaßen das Atropin. Nach LUCHSINGER[200]) wird der glattmuskelige Kropf und Ösophagus der Vögel durch Atropin gelähmt, sodaß Reizung vom Nerven aus erfolglos ist, während der quergestreifte Ösophagus des Kaninchens selbst durch größte Dosen Atropin (subkutan oder intravenös) nicht gelähmt wird. Das untere, glattmuskelige Viertel des Ösophagus der Katze wird durch Atropin gelähmt, der obere quergestreifte Abschnitt nicht. Weniger deutlich ist das Verhalten beim Frosch; es bedarf hier kolossaler Dosen von Atropin, um Ösophagus und Magen zu lähmen.

Eingehende Untersuchungen über die Einwirkung von Pharmacis hat P. SCHULTZ[187—190]) angestellt. Die Versuche wurden so ausgeführt, daß das Froschmagenring-Präparat horizontal zwischen zwei Klemmen ausgespannt wurde, die mit den Zuleitungsdrähten eines Induktionsapparates verbunden waren; die zu untersuchende Substanz wurde in Lösung (in 0,75 % Kochsalzlösung) auf die Mitte des Präparates gebracht; das eine Muskelende war durch einen Faden mit einem kleinen Muskeltelegraphen verbunden, dessen Steigen Zusammenziehung, dessen Senkung Ausdehnung des Präparates angab. War ein Erfolg eingetreten, so wurde die elektrische Erregbarkeit mittels des faradischen Stromes geprüft.

Aqua destillata wirkt als schwacher Reiz; es erfolgt nach Auftragen desselben eine geringe Zusammenziehung. Wäscht man gleich darauf mit physiologischer Kochsalzlösung aus, so kann man noch ein zweites und drittes Mal diese Wirkung erzielen. Die elektrische Erregbarkeit wird dabei nicht verändert.

Eintrocknung bringt die Muskelfasern schnell zum Absterben.

Von Mitteln, die nach klinischer Erfahrung einen spezifischen Einfluß auf glattmuskelige Organe haben, bewirkt Extractum Secalis cornuti fluidum (wässeriges Extrakt) in starker Lösung energische Kontraktion. Eine schwächere, aber doch deutliche Zusammenziehung bewirkt Extractum Hydrastis fluidum in starker Lösung; ebenso Extractum Aloes aquosum und Podophyllin, in Substanz auf das Präparat gestreut. Auch Tinctura Colocynthidis ruft Kontraktion hervor; da diese Tinktur aber alkoholisch ist, ist nicht zu entscheiden, ob dies nicht eine Wirkung des Alkohols ist. Eine schwache Kontraktion erfolgt nach Einwirkung von Oleum Ricini, während Oleum olivarum und Oleum crotonis (!) keinen Einfluß ausüben.

Atropinum sulfuricum (5 % Lösung in geringer Menge auf das Präparat gebracht) hebt den Tonus und die automatischen Kontraktionen der glatten Muskulatur auf; es greift dagegen selbst in stärkster Lösung (2 Atropin : 5 physiol. NaCl-Lösung) die Muskeln selbst nicht an, da die mechanische und elektrische Erregbarkeit der letzteren keine merkliche Einbuße erleidet. Es lähmt also offenbar die in dem Magen-

ringpräparat enthaltenen nervösen Elemente, und zwar lähmt es nach SCHULTZ wahrscheinlich die motorischen Nervenendigungen (s. unten bei Nikotin).

Physostigminum salicylicum in 2 % Lösung brachte keine Wirkung hervor. Weder fand irgendwie merkliche Zusammenziehung statt, noch war die elektrische Erregbarkeit verändert. „Es ist also wenigstens für die Kaltblüter völlig irrtümlich, daß das Physostigmin die glatten Muskeln selbst erregen, ja bis zum anhaltenden Krampfe reizen soll; ebensowenig kann es auf die intramuskulären motorischen Nervenapparate irgend einen Einfluß ausüben. Da nun aber heftige peristaltische Bewegungen und Kontraktionen des Magens, der Milz, der Blase und des Uterus beobachtet werden, so muß, wenn es erlaubt ist, die Verhältnisse des Froschmuskels ohne weiteres auf die Warmblüter zu übertragen, die Wirkung des Physostigmins mehr zentralwärts sich entfalten, sei es in den Ganglienhaufen in den umgebenden Schichten (Submucosa), sei es noch weiter hinauf.“

Keine Einwirkung bei lokaler Applikation zeigten ferner Lösungen von 0,1 Proz. Pikrotoxin, 0,1 Proz. Muskarin, 1 Proz. Pilocarpinum hydrochloricum, 1 Proz. Strychninum nitricum, 1 Proz. Chininum sulfuricum, 5 Proz. Chloralhydrat.

Bei Einwirkung von 1 % Nikotinlösung findet ein Absinken des Muskeltelegraphen statt; jedoch bleiben die Muskeln völlig reizbar für den elektrischen Strom. Am atropinisierten Präparat tritt dieses Absinken nicht ein. Bringt man dagegen Atropin auf ein nikotinisiertes Präparat, so folgt ein weiteres schnelles Absinken des Telegraphen, also (nach SCHULTZ) ein Aufhören des bestehenden Tonus. Nikotin lähmt nach LANGLEY die Ganglienzellen. Hierdurch wird ein geringes Nachlassen des Tonus bewirkt, während das Atropin durch die Lähmung noch weiter peripher gelegener Apparate, also etwa der motorischen Nervenendigungen, jede Erregung der Muskelzellen aufhebt und damit den Tonus völlig beseitigt. Konzentriertes Nikotin (das ja eine starke Base darstellt) bringt eine starke Verkürzung der Muskeln selbst hervor; darauf folgt Erschlaffung; die Muskeln sind abgestorben und zeigen ein trübes, weißliches Aussehen.

Wirkungslos sind Terpentin und Amylnitrit in Dampfform.

Glyzerin bringt, wie Milchsäure, weder verdünnt noch konzentriert (?) eine Veränderung hervor, während für den quergestreiften Muskel beide in verdünntem Zustand Reize abgeben.

Anorganische Säuren, Schwefelsäure, Salpetersäure, Salzsäure bringen konzentriert wie verdünnt (1 % und 0,1 %) die glatten Muskeln ohne Verkürzung zum Absterben. Bei den konzentrierten Säuren geschieht dies sofort; bei konzentrierter Schwefelsäure tritt dabei meist eine geringe Verkürzung (wohl durch rasche Wasserentziehung) ein. Auf den quergestreiften Muskel wirken Säuren selbst in starker Verdünnung noch erregend.

Ganz anders verhalten sich die Alkalien. Natronlauge und Kalilauge sind starke Reize. Eine 1 % NaOH-Lösung gehört zu den stärksten chemischen Erregungsmitteln für die längsgestreiften Muskeln; auch eine 0,1 % NaOH-Lösung zeigt sich noch deutlich wirksam. Ähnlich verhält sich KOH. Auf die sofort nach Aufbringen der Laugenlösungen eintretende energische Kontraktion folgt meist unmittelbar ein Absinken des Telegraphen; derselbe geht noch tief unter den ursprünglichen Stand herunter. Die Laugen wirken zuerst als heftiger chemischer

Reiz; dabei dringen sie sehr schnell in das Präparat ein. Danach folgt, wie die mikroskopische Beobachtung lehrt, eine Quellung der Elemente bis zur Vernichtung ihres histologischen Baues.

10% Kochsalzlösung bewirkt Absinken des Telegraphen, also Dehnung, auch wieder, wie die mikroskopische Untersuchung lehrt, infolge Quellung der Elemente. Diese werden dadurch natürlich zum Absterben gebracht.

10% Traubenzuckerlösung ist ohne jeden Einfluß.

Kupfersulfat, Eisenchlorid, beide Bleiazetate, die alle heftige Reize für den quergestreiften Muskel bilden, sind auf die glatte Muskulatur des Froschmagenringes ohne jeden Einfluß.

10% Argentum nitricum-Lösung ruft geringe Verkürzung hervor, wahrscheinlich infolge Koagulation der obersten Schichten.

Bei Aufbringen von Alkohol findet ebenfalls eine geringe Verkürzung statt. Die Erregbarkeit ist eine Zeitlang erhalten, die Kontraktionen werden aber allmählich immer schwächer.

Äther in Dampfform bewirkt Absinken des Telegraphen, also Dehnung. Die Erregbarkeit bleibt erhalten; es gelingt, auch wenn die Dämpfe schon einige Zeit eingewirkt haben, noch, energische Kontraktionen mit dem elektrischen Strome auszulösen. Der Äther bewirkt eine Lähmung der nervösen Elemente und damit Aufheben des Tonus. Dies wird auch dadurch erwiesen, daß am atropinisierten Präparat die Dehnung nicht eintritt. Bei längerem Verweilen des Präparates in Ätherdampf tritt eine Abnahme der Erregbarkeit ein; es werden also bei hinreichend langer Einwirkung schließlich die Muskelelemente selbst angegriffen.

Läßt man Chloroformdämpfe auf ein Muskelstück einwirken, das sich im Tonus befindet oder automatische Kontraktionen zeigt, so erfolgt alsbald ein schnelles Absinken des Telegraphen; der Tonus läßt nach, die Bewegungen hören auf. Läßt man noch weiterhin das Präparat in den Chloroformdämpfen, so tritt eine ganz langsame Verkürzung ein, die zunimmt bis zur völligen Starre. Auf der Höhe derselben ist die Reizbarkeit völlig erloschen; die Muskeln sind abgestorben. Das Chloroform lähmt also, wie der Äther, zunächst die Nervenapparate, die den Tonus unterhalten und die automatischen Bewegungen verursachen. Erst nach längerer Einwirkung greift es, freilich viel kräftiger als Äther, die Muskelelemente selbst an und bringt sie unter energischer Verkürzung zum Absterben. — Am atropinisierten Muskel tritt nur Verkürzung nach längerer Einwirkung der Chlorformdämpfe ein.

Sehr verdünnte Ammoniakdämpfe wirken reizend auf das Präparat, und zwar auf die Muskeln selbst, da auch beim atropinisierten Muskel Verkürzung eintritt. Die Reizbarkeit gegen den elektrischen Strom bleibt dabei erhalten. Bringt man dagegen das Präparat in konzentrierte Ammoniakdämpfe, so tritt starkes Sinken des Telegraphen ein. Der elektrische Strom ist unwirksam; die Muskeln sind tot.

Kohlensäure, chemisch rein (HCl-frei), mit Wasserdampf gesättigt, bewirkt zunächst Absinken des Telegraphen. Sind automatische Kontraktionen vorhanden, so werden dieselben aufgehoben. Unterbricht man jetzt die Zufuhr der CO_2 und wäscht mit O oder H aus, so erfolgt eine sehr energische Kontraktion. Leitet man statt dessen weiter CO_2 zu, so erfolgt häufig noch ein langsames Ansteigen des Telegraphen, eine Verkürzung. Bringt man ein atropinisiertes Präparat in CO_2, so erfolgt bisweilen noch ein geringes Absinken des Telegraphen; meistens ist aber gar keine Wirkung bemerkbar. Beim Unterbrechen des CO_2-Stromes

und Auswaschen mit O oder H erfolgt nichts. Fährt man dagegen mit der CO_2-Zufuhr fort, so kann noch eine Kontraktion erfolgen. Nach SCHULTZ reizen geringe Mengen von CO_2 die nervösen Apparate; dies tritt beim Auswaschen der Präparate in einem bestimmten Augenblick ein, während beim atropinisierten Muskel diese Wirkung ausbleiben muß. Größere Mengen CO_2 lähmen die nervösen Apparate, daher Nachlassen des Tonus und Aufhören der automatischen Kontraktionen. Noch weitere Zufuhr von CO_2 wirkt reizend auf das Protoplasma der Muskelzellen, daher dann noch eine Verkürzung erfolgen kann.

WINKLER[198]) hat folgende Untersuchungen über die Wirkung chemisch-verwandter Stoffe auf das Froschmagenring-Präparat angestellt. Die Substanzen wurden in äquimolekularen Lösungen in Anwendung gebracht, indem das Präparat durch 5 Min. in mit der Lösung durchtränkte Watte eingehüllt wurde. Hierbei wurde auf eine etwaige Reizwirkung geachtet; sodann wurde die elektrische Erregbarkeit des Präparates (mittels Reizung mit konstanten Strömen) festgestellt.

Haloïdsalze des Natriums, $^1/_{10}$ und $^1/_{20}$ normal. Fluornatrium erwies sich, wie auch für andere lebende Zellen, als starkes Gift. Eine anfängliche Steigerung der Erregbarkeit, wie sie am quergestreiften Muskel und an Nerven in die Erscheinung tritt, konnte WINKLER nicht beobachten. Vielfach zeigte sich schon nach 10 Minuten langer Einwirkung der Muskel völlig unerregbar.

Chlornatrium, $^1/_{10}$ normal ($=0,585\,^0/_0$) ist keineswegs indifferent; es erhöht vielmehr, wie auch LOCKE und BLUMENTHAL für den quergestreiften Muskel gefunden haben, die Erregbarkeit nicht unbedeutend. Schließungs- wie Öffnungserregungen nehmen anfänglich an Größe zu. Erst nach 20–30 Min. sinkt die Erregbarkeit.

Bromnatrium ist dem Chlornatrium in seiner Wirkung ähnlich, erregt aber nur kurze Zeit und schädigt mäßig schnell. Die Zusammenziehungen nehmen allmählich an Höhe ab.

Jodnatrium wirkt viel energischer. Die Abnahme der Erregbarkeit tritt innerhalb sehr kurzer Zeit ein, ähnlich wie bei dem Fluornatrium; doch war nicht selten eine kurzdauernde anfängliche Steigerung zu beobachten.

Kalium-, Rubidium-, Cäsiumsalze. Wie die Kalisalze den quergestreiften Muskel und die Nerven erheblich schädigen und in kurzer Zeit völlig unerregbar machen, so gilt das gleiche für den glatten Muskel. Namentlich nehmen sowohl Schließungs- wie Öffnungserregungen schon nach einigen Minuten bei Anwendung von $^1/_{20}$ Normallösungen von Chlorkalium schnell und bedeutend an Größe ab und verschwinden bald ganz.

Chlorrubidium schädigt nicht so stark. Die Schließungs- und Öffnungskontraktionen bleiben längere Zeit auf gleicher Höhe, und erst ganz allmählich tritt starke Dehnung ein, welche in völlige Unerregbarkeit übergeht.

Chlorkalzium ist noch weniger giftig, es erhöht sogar anfänglich die Erregbarkeit ganz bedeutend. Die Höhen namentlich der Öffnungszuckungen nehmen nicht unbeträchtlich zu. Nach einigen Minuten beginnt dann die Erregbarkeit abzunehmen.

Salze der Erdalkalimetalle. Sowie von den Kalium-, Rubidium-, Cäsiumsalzen das mit dem höchsten Atomgewicht am wenigsten schädigt, sondern anfänglich sogar erregend wirkt, so gilt ähnliches von Chlorkalzium, Chlorstrontium und Chlorbaryum. Die Unterschiede sind nicht sehr bedeutend; es schädigen alle drei in $^1/_{20}$ Normallösungen, aber das

Chlorbaryum zeigt doch nicht selten im Anfang eine geringe Steigerung der Erregbarkeit, wenigstens für die Öffnungserregungen. Dieselben halten bei Chlorstrontium und Chlorbaryum oft merkwürdig lange an, während die Schließungserregungen nach kurzer Zeit verschwunden sind.

Basen und Säuren. Natronlauge, wie namentlich Kalilauge, töten noch in sehr starken Verdünnungen $\left(\frac{1}{160}\right.$ normal in physiologischer Kochsalzlösung) binnen kürzester Zeit den Muskel ab.

Essigsäure, $\frac{1}{100}$ normal, wirkt anfänglich ein wenig erhöhend, erst später schädigend.

Salzsäure, $\frac{1}{100}$ normal, wirkt stark schädigend und bald tötend.

Bottazzi und Grünbaum[193]) studierten die Einwirkung von Pharmacis auf den glattmuskeligen Ösophagus der Kröte. Muskarin steigert die Größe der spontanen Kontraktionen. Atropin hebt die automatischen Kontraktionen auf und setzt den Tonus beträchtlich herab. Die direkte Muskelerregbarkeit wird durch Atropin und Muskarin in kleinen Dosen nicht beeinträchtigt.

Veratrin, in verdünnter Lösung auf den Ösophagus getropft, verursacht eine Serie von an Größe zunehmenden Kontraktionen. (Größere Dosen lähmen den Muskel.)

Koffein in verdünnter Lösung verursacht eine initiale Kontraktion, die von einer Abschwächung der spontanen Bewegungen und einer Abnahme des Tonus gefolgt ist.

Digitalin steigert den Tonus der glatten Muskulatur außerordentlich; die (automatischen) Einzelkontraktionen bleiben dabei, wenn auch verkleinert, bestehen.

Strychnin wirkt stark reizend, bezw. erregbarkeitssteigernd; auf jedesmalige Applikation verdünnter Strychninlösung folgt eine außerordentlich starke Kontraktion mit hochgradiger Zunahme des Tonus, der dann allmählich nachläßt (die spontanen rhythmischen Kontraktionen bleiben bestehen).

Kokain vermindert die Erregbarkeit der kontraktilen Substanz und setzt den Tonus etwas herab. „Auf diese Weise verhindert das Kokain, daß mäßige innere oder äußere Reize eine Kontraktion hervorrufen."

Extrakt von Hydrastis canadensis bewirkt bei jedesmaliger Applikation eine Serie kräftiger Kontraktionen, wirkt also als starker Reiz auf den glatten Muskel; außerdem erhöht es den Tonus.

Harnstoff in 2 % Lösung vermehrt den Tonus der glatten Muskulatur stark, während die Höhe der Spontankontraktionen außerordentlich vermindert ist.

Dixon suchte bei seinen Untersuchungen über die Innervation des Froschmagens[202]) mit Hilfe des Kokains bezw. Nikotins zu entscheiden, ob die automatischen Bewegungen des Magens neurogener (wie Ranvier, Morgen, Schultz, Barbera wollen) oder myogener Natur (Engelmann, Sertoli, Bottazzi) seien. Er applizierte direkt auf den Magen 0,05—0,1 % Kokainlösung, wodurch alle nervösen Elemente gelähmt werden, was sich daraus ergibt, daß Reizung des Ramus communicans des IV. Spinalnerven (des hauptsächlichen motorischen Nerven des Froschmagens) oder des Vagus ohne Erfolg bleibt, und daß lokale Applikation des (die Ganglienzellen erregenden) Pilokarpins keine Kontraktion hervor-

zurufen vermag. (Wie Kokain wirkt lokale Applikation von 0,3 % Nikotinlösung.) Ein solcher Froschmagen zeigt nun noch spontane Bewegungen, nur sind dieselben nicht mehr ganz so regelmäßig wie beim normalen Tier: diese automatischen Kontraktionen sind also demnach wahrscheinlich myogenen Ursprungs. (Daß die glatte Muskulatur durch 0,1 % Kokainlösung, bezw. 0,3 % Nikotinlösung nicht beeinträchtigt wird, geht daraus hervor, daß Applikation von 0,1 % Chlorbaryumlösung in typischer Weise eine Kontraktion auslöst.)

Dixon hat ferner die Wirkung einer Anzahl Drogen bei intravenöser Injektion oder bei lokaler Applikation auf den Froschmagen untersucht. Es wurde vor allem auf die Beeinflussung der periodischen automatischen Kontraktionen wie auf die des Tonus der glatten Muskulatur geachtet. Milchsäure 1:10000 sistiert die automatischen Bewegungen und bewirkt Erschlaffung des Präparates. Starke Konzentrationen (1:500 und höher) bewirken umgekehrt eine Vermehrung des Tonus, der erst später eine allmähliche Abnahme folgt. — Pilokarpin 1:5000, lokal appliziert, vermehrt die Amplitude der periodischen Kontraktionen, ist aber ohne Effekt auf den Tonus; intravenös injiziert bewirkt ½ % Pilokarpin sowohl eine Zunahme des Tonus wie der Kontraktionen. An einem durch Kokain oder Nikotin (s. oben) gelähmten Präparat bedingt Pilokarpin anstatt einer Zusammenziehung eine Erschlaffung des Präparates, die sich auf 2—3 Minuten erstreckt. Danach hat das Pilokarpin einen doppelten Effekt: 1. Reizung des peripheren Nervenapparates, die Zunahme des Tonus und Verstärkung der periodischen Kontraktionen zur Folge hat, und 2. eine direkte Wirkung auf den glatten Muskel, die sich in Erschlaffung kundgibt. — Atropin 1:5000 ändert nichts an Tonus und automatischen Wellen; die Nerven (Vagus und Sympathicus) bleiben erregbar. In einer Konzentration von 1:250 vernichtet das Atropin rasch die Erregbarkeit, sodaß nach kurzer Zeit Reizungen ohne Erfolg bleiben.

Chlorbaryum ist der Repräsentant einer Gruppe von Körpern, die direkt auf den Muskel wirken. Sie wirken in gleicher Weise auf den atropinisierten wie auf den nichtatropinisierten Muskel, wie auch nach Applikation von Kokain oder Nikotin auf das Präparat. Intravenöse Injektion einiger Tropfen Chlorbaryumlösung vermehrt den Tonus der glatten Muskulatur des Froschmagens ganz außerordentlich und läßt periodische Kontraktionen entstehen. Ähnlich wirkt direkte lokale Applikation. — Strychnin 1:15000, direkt appliziert, vermehrt die Amplitude der Kontraktionswellen; stärkere Lösungen (1:5000) erhöhen auch den Tonus. — Colchicin ist ohne Wirkung, aber Oxydicolchicin bewirkt eine deutliche tonische Kontraktion. — Nebennierenextrakt vermehrt den Tonus und erhöht die Kontraktionswellen. Am nikotinisierten oder kokainisierten Magen bewirkt es Erschlaffung (!), ähnlich (aber in noch höherem Grade) wie Pilokarpin. — Nikotin 1:10000 verstärkt die Kontraktionen und vermehrt in etwas höheren Konzentrationen auch den Tonus. — Natriumhydrat steigert die Kontraktionen schon in einer Konzentration von 1:20000.

Literatur.

1) HERMANN, Allgemeine Muskelphysik. In HERMANNS „Handbuch der Physiologie", Bd. 2. Leipzig 1879.
2) BURDON SANDERSON, The mechanical, thermal and electrical properties of striped muscle. In SCHÄFERS „Textbook of Physiology", Bd. 2. Edinburgh u. London 1900.
3) FICK, Mechanische Arbeit und Wärmebildung bei der Muskeltätigkeit. Internat. wissensch. Bibliothek. Leipzig 1882.
4) FICK, Medizinische Physik, III. Aufl. Braunschweig 1885.
5) RICHET, Physiologie des muscles et des nerfs. Paris 1882.
6) ROSENTHAL, Allgemeine Physiologie der Muskeln und Nerven, II. Aufl. Leipzig 1899.
7) BIEDERMANN, Elektrophysiologie. Jena 1895.
8) BIEDERMANN, Elektrophysiologie. In „Ergebnisse der Physiologie", I. Jahrg., 2. Abt. Wiesbaden 1902.
9) HERMANN, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. Berlin 1874.
10) LAUDER BRUNTON, Handbuch der Allgemeinen Pharmakologie und Therapie. Deutsch von ZECHMEISTER. Leipzig 1893.
11) SCHMIEDEBERG, Grundriß der Pharmakologie. IV. Aufl. Leipzig 1902.
12) H. MEYER, Nerven- und Muskelgifte. In „Ergebnisse der Physiologie", I. Jahrg., 2. Abt. Wiesbaden 1902.
13) ROLLET, Über die Veränderlichkeit des Zuckungsverlaufes quergestreifter Muskeln bei fortgesetzter periodischer Erregung und bei Erholung nach derselben. PFLÜGERS Archiv, Bd. 64.
14) ROLLET, Zur Kenntnis der physiologischen Verschiedenheit der quergestreiften Muskeln der Kalt- und Warmblüter. PFLÜGERS Archiv, Bd. 71.
15) ROLLET, Physiologische Verschiedenheiten der Muskeln der Kalt- und Warmblüter. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 13, S. 721.
16) ROLLET, Weitere Bemerkungen über die physiologische Verschiedenheit der Muskeln der Kalt- und Warmblüter. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 14, S. 435.
17) RANVIER, De quelques faits rélatifs à l'histologie et à la physiologie des muscles striés. Arch. de physiol., 1874.
18) RANVIER, Des muscles rouges et des muscles blancs chez les rongeurs. Compt. rend., T. 104.
19) GRÜTZNER, Beiträge zur Physiologie und Histologie der Skelettmuskeln. Bresl. ärztl. Zeitschr., 1884.
20) GRÜTZNER, Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskeln. Rev. zool. suisse, 1884.
21) KNOLL, Über helle und trübe, weiße und rote quergestreifte Muskulatur. Sitzungsbericht d. Wien. Akad., Bd. 98, III. Abt.
22) KNOLL, Zur Lehre von den Struktur- und Zuckungsverschiedenheiten der Muskelfasern. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 101, III. Abt.
23) BONHÖFFER, Über einige physiologische Eigenschaften dünn- und dickfaseriger Muskeln. PFLÜGERS Archiv, Bd. 47.
24) SCHAFFER, Beiträge zur Histologie und Histogenese der quergestreiften Muskelfasern. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 102, III. Abt.
25) RÖSNER, Über die Erregbarkeit verschiedenartiger quergestreifter Muskeln. PFLÜGERS Archiv, Bd. 81.
26) HOFMANN, Zuckungs- und Gewebsbeschaffenheit des entnervten Kaltblütermuskels. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 33.
27) ENGELMANN, Über den faserigen Bau der kontraktilen Substanzen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 25.
28) ROLLET, Untersuchungen über Kontraktion und Doppelbrechung der quergestreiften Muskelfasern. Denkschr. d. Wien. Akad., Bd. 58.
29) BALLOWITZ, Fibrilläre Struktur und Kontraktilität. PFLÜGERS Archiv, Bd. 46.
30) FEUERSTEIN, Zur Lehre von der absoluten Muskelkraft. PFLÜGERS Archiv, Bd. 43.
31) LANGELAAN, Weitere Untersuchungen über den Muskeltonus. ENGELMANNS Archiv, 1902.
32) DONTAS, Über einige Einwirkungen auf die Dehnungskurve des Muskels. ENGELMANNS Archiv, 1903.

33) HOFMANN, Studien über den Tetanus. PFLÜGERS Archiv, Bd. 98.
34) GAD und HEYMANS, Über den Temperatureinfluß auf die Leistungsfähigkeit der Muskelsubstanz. DUBOIS Archiv, 1890, Suppl.
35) v. LHOTA, Über die Funktionsänderungen des Warmblütermuskels bei O-Mangel. PFLÜGERS Archiv, Bd. 94.
36) v. LHOTA, Untersuchungen über die Veränderungen der Muskelfunktion in einer CO_2-Atmosphäre. ENGELMANNS Archiv, 1902.
37) POLIAKOFF, Die Erregbarkeit von Nerv und Muskel perfundierter Frösche. Zeitschr. f. Biol., Bd. 45.
38) OVERTON, Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. PFLÜGERS Archiv, Bd. 92.
39) BIEDERMANN, Beiträge zur allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie. 4. Mitt. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 80, III. Abt. — 6. Mitt. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 81, III. Abt.
40) BIEDERMANN, Über rhythmische, durch chemische Reizung bedingte Kontraktionen quergestreifter Muskeln. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 82, III. Abt.
41) ZENNECK, Über die chemische Reizung nervenhaltiger und nervenloser (kuraresierter) Skelettmuskeln. PFLÜGERS Archiv, Bd. 76.
42) NEUMANN, Über toxikologische Verschiedenheiten funktionell verschiedener Muskelgruppen. In.-Diss., Bern 1883.
43) RÖHMANN, Über die Reaktion der quergestreiften Muskeln. PFLÜGERS Archiv, Bd. 50.
44) BLOME, Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 28.
45) HEFFTER, Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 31.
46) DEMANT, Zur Kenntnis der Extraktivstoffe des Muskels. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 3.
47) DEMANT, Über den Einfluß des Strychnins und Kurares auf den Glykogengehalt etc. des Muskels. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 10.
48) GRÜTZNER, Ein neues Myographion. PFLÜGERS Archiv, Bd. 41.
49) GRÜTZNER, Über die Reizwirkungen der STÖHRERschen Maschine auf Nerv und Muskel. PFLÜGERS Archiv, Bd. 41.
50) BÖHM, Beschreibung eines Myographiontisches für pharmakologische Untersuchungen. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 35.
51) ENGELMANN, Das rhythmische Polyrheotom. PFLÜGERS Arch., Bd. 52.
52) ENGELMANN, Das Pantokymographion. PFLÜGERS Archiv, Bd. 60.
53) POMPILIAN, Un nouveau myographe. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1902.
54) DRESER, Über die Messung der durch pharmakologische Agentien bedingten Veränderungen der Arbeitsgröße und der Elastizitätszustände des Skelettmuskels. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 27.
55) BLUMENTHAL, Über die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf den quergestreiften Muskel. PFLÜGERS Archiv, Bd. 62.
56) RINGER, Regarding the action of line, potassium and sodium salts on skeletal muscle. Journ. of physiol., Vol. 8.
57) LOCKE, Die Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung auf quergestreifte Muskeln. PFLÜGERS Archiv, Bd. 54.
58) CARLSLAW, Die Beziehungen zwischen der Dichtigkeit und den reizenden Wirkungen der NaCl-Lösungen. DUBOIS Archiv, 1887.
59) L. BRUNTON und CASH, Contributions to our knowledge of the connexion between chemical constitution, physiological action and antagonism. Philos. Transactions, Vol. 175, 1884.
60) LÖB, On the different effect of ions upon myogenic and neurogenic rhythmical contractions and upon embryonic and muscular tissue. Amer. journ. of physiol., Vol. 3.
61) LÖB, On an apparently new form of muscular irritability (contact irritability?) produced by solutions of salts etc. Amer. journ. of physiol., Vol. 5.
62) ZOETHOUT, The effects of potassium and calcium ions on striated muscle. Amer. journ. of physiol., Vol. 7.
63) ZOETHOUT, On the contact irritability of muscles. Amer. journ. of physiol., Vol. 7.
64) MAXWELL and HILL, Note upon the effect of calcium and of free oxygen upon rhythmic contraction. Amer. journ. of physiol., Vol. 5.
65) ROW, On some effects of the constituents of RINGERS circulating fluid on skeletal muscular contractions in Rana hexadactyla. Journ. of physiol., Vol. 29.
66) LÖB, Über Ionen, welche ryththmische Zuckungen der Skelettmuskeln hervorrufen. Festschrift für FICK. Braunschweig 1899.

67) LÖB, Über den Einfluß der Wertigkeit und möglicherweise der elektrischen Ladung von Jonen auf ihre antitoxische Wirkung. PFLÜGERS Archiv, Bd. 88.
68) KUSSMAUL, Über die Ertötung der Gliedmaßen durch Einspritzung von Chloroform in die Schlagadern. VIRCHOWS Archiv, Bd. 13.
69) RANKE, Studien zur Wirkung des Chloroforms, Äthers und Amylens. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1867, No. 14.
70) RANKE, Zur Wirkungsweise der Anästhetika. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1877, No. 34.
71) SANTESSON, Einiges über die Wirkung des Glyzerins und des Veratrins auf die Muskelsubstanz. Verhandl. der Vers. nord. Naturf. Helsingfors 1902.
72) HÜRTHLE, Über die Reizwirkung des Ammoniak auf Skelettmuskeln. PFLÜGERS Archiv, Bd. 100.
73) STOCKMANN and CHARTERIS, On the action of jodine and jodides chiefly with regard to the muscle of frog. Journ. of physiol., Vol. 26.
74) HARNACK und DIETRICH, Über die Wirkungen des Rubidium- und Cäsiumchlorids auf den quergestreiften Muskel des Frosches. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 19.
75) HARNACK, Über die Wirkungen des Emetins am Säugetier und am Frosch. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 2.
76) HARNACK, Über die Wirkung der Emetika auf die quergestreiften Muskeln. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 3.
77) HARNACK, Über die Wirkungen des Apomorphins am Säugetier und am Frosch. Arch. f. exper. Pharmokol., Bd. 2.
78) BUCHHEIM und EISENMENGER, Über den Einfluß einiger Gifte auf die Zuckungskurve des Froschmuskels. ECKHARDS Beitr. z. Anat. u. Physiol., Bd. 5.
79) SOLOWEITSCHYK, Über die Wirkungen der Antimonverbindungen auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 12.
80) HARNACK, Über die Wirkungen des Bleis auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 9.
81) KOBERT, Über den Einfluß verschiedener pharmakologischer Agentien auf die Muskelsubstanz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 15.
82) HARNACK und WITKOWSKI, Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und Kalabarin. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 5.
83) WEYLAND, Vergleichende Untersuchungen über Veratrin, Sabadillin, Delphinin, Emetin, Aconitum germanicum, Sanguinarin und Chlorkalium. ECKHARDS Beitr. z. Anat. u. Physiol., Bd. 5.
84) BÖHM, Beiträge zur Kenntnis der Alkaloide der Stephanskörner (Delphinium staphysagria). Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 5.
85) JAKOBY, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicumgift. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 27.
86) H. MEYER, Über die Wirkung einiger Papaverazeenalkaloide. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 29.
87) v. ENGEL, Über das Protopin. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 27.
88) HANDMANN, Über Kosotoxin. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 36.
89) VOLLMER, Über die Wirkung des Brillenschlangengiftes. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 31.
90) OVEREND, Über den Einfluß des Kurare und Veratrins auf die quergestreifte Muskulatur. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 26.
91) SANTESSON, Über den Einfluß einiger Chinaalkaloide auf die Leistungsfähigkeit der Kaltblütermuskeln. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 30.
92) KÖLLIKER, Physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte. VIRCHOWS Archiv, Bd. 10.
93) v. BEZOLD und HIRT, Über die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrins. Verhandl. d. Würzburger Physikal.-Med. Ges., 1866.
94) BÖHM und FICK, Über die Wirkung des Veratrins auf die Muskelfaser. Verh. d. Würzburger Physik.-Med. Ges., 1872.
95) SCHENK, Untersuchungen über die Natur einiger Dauerkontraktionen des Muskels. PFLÜGERS Archiv, Bd. 61.
96) BUCHANAN, The efficency of the contraction of veratrinised muscle. Journ. of physiol., Vol. 25.
97) CARVALLO et WEISZ, De l'action de la vératrine. Journ. de physiol. et de pathol. gén., 1899.
98) MARFORI, Influence de la vératrine crystallisée sur les muscles. Arch. ital. de Biol., T. 15.
99) BOTTAZZI, Über die Wirkung des Veratrins und anderer Stoffe auf die quergestreifte, atriale und glatte Muskulatur. ENGELMANNS Archiv, 1901.

100) BOTTAZZI, The oscillations of the auricular tonus in the batrachian heart with a theory on the function of sarcoplasma in muscular tissues. Journ. of physiol., Vol. 21.
101) BRUNTON and CASH, Influence of heat and cold upon muscles poisoned by veratrin. Journ. of physiol., Vol. 4.
102) MOSTINSKY, Die Formgesetze der Veratrinkurve. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 51.
103) EDEN, Über die Wirkungen des Protoveratrins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 29.
104) v. FÜRTH, Zur Gewebschemie des Muskels. In „Ergebnisse der Physiologie", I. Jahrg., 1. Abt. Wiesbaden 1902.
105) v. FÜRTH, Über chemische Zustandsänderungen des Muskels. In „Ergebnisse der Physiologie", II. Jahrg., 1. Abt. Wiesbaden 1903.
106) v. FÜRTH, Über die Eiweißkörper des Muskelplasmas. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 36.
107) JOHANNSEN, Über die Wirkungen des Koffeins. In.-Diss., Dorpat 1869.
108) SCHMIEDEBERG, Über die Verschiedenheit der Koffeinwirkung an Rana temporaria und esculenta. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 2.
109) v. FÜRTH, Über die Einwirkung von Giften auf die Eiweißkörper des Muskelplasmas und ihre Beziehung zur Muskelstarre. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 37.
110) POHL, Zur Lehre von der Wirkung substituierter Fettsäuren. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 24.
111) KRAUS, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen der einfachsten Fett- und aromatischen Säuren, ihrer Substitutionsprodukte und Ester. In.-Diss., Erlangen 1901.
112) HEINZ, Über Jod und Jodverbindungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 155.
113) KERRY und ROST, Über die Wirkungen des Natriumperchlorats. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 39.
114) HEINZ, Experimentelle Untersuchungen über Digitaliswirkung. Verh. d. XVIII. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1901.
115) ZEHNER, Über die Wirkung des Kampheroxims. In.-Diss., Marburg 1892.
116) SACKUR, Über die tödliche Nachwirkung der durch Koffein erzeugten Muskelstarre. VIRCHOWS Archiv, Bd. 141.
117) BIEDERMANN, Über die Abhängigkeit des Muskelstromes von lokalen chemischen Veränderungen der Muskelsubstanz. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 81, III. Abt.
118) STRAUB, Pharmakologische Studien über die Substanzen der Filixsäuregruppe. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 48.
119) HENZE, Der chemische Demarkationsstrom in toxikologischer Beziehung. PFLÜGERS Archiv, Bd. 92.
120) ROSSBACH und CLOSTERMEYER, Muskelversuche an Warmblütern. ROSSBACHS pharmakol. Unters., Bd. 3.
121) ROSSBACH und HARTENECK, Muskelversuche an Warmblütern. PFLÜGERS Archiv, Bd. 13 u. 29.
122) ROSSBACH, Beeinflussung des lebenden Warmblütermuskels durch Kurare, Guanidin, Veratrin. PFLÜGERS Archiv, Bd. 13.
123) ROSSBACH und v. ANREP, Einfluß von Giften und Arzneimitteln auf die Länge und Dehnbarkeit des quergestreiften Muskels. PFLÜGERS Archiv, Bd. 21.
124) SANTESSON, Einfluß des Chinins auf die Leistungsfähigkeit von Warmblütermuskeln. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 30.
125) KRONECKER, Über die Ermüdung und Erholung der quergestreiften Muskeln. Arb. a. d. physiol. Inst. z. Leipzig, 1871.
126) MOSSO, Über die Gesetze der Ermüdung. DUBOIS Archiv, 1890.
127) MAGGIORA, Über die Gesetze der Ermüdung. DUBOIS Archiv, 1890.
128) LOHMANN, Über die Beziehungen zwischen Hubhöhe und Zuckungsdauer bei der Ermüdung des Muskels. PFLÜGERS Archiv, Bd. 91 u. 92.
129) KRÄPELIN, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.
130) LOMBARD, Some of the influences which affect the power of voluntary muscular contractions. Journ. of physiol., Vol. 13.
131) v. FREY, Über den Einfluß des Alkohols auf die Muskelermüdung. Mitt. a. d. klin. u. med. Inst. d. Schweiz, Bd. 4, 1886.
132) SCHEFFER, Studien über den Einfluß des Alkohols auf die Muskelarbeit. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 44.
133) HECK, Über den Einfluß des Alkohols auf die Muskelermüdung. In.-Diss., Würzburg 1899.
134) KOCH, Ergographische Studien. In.-Diss., Marburg 1894.

135) SCHUMBURG, Über die Bedeutung von Kola, Kaffee, Tee, Maté und Alkohol für die Leistung der Muskeln. DUBOIS Archiv, 1899, Suppl.
136) SCHUMBURG, Über den Einfluß des Zuckergenusses auf die Leistungsfähigkeit der Muskulatur. DUBOIS Archiv, 1896.
137) DESTREE, Influence de l'alcool sur le travail musculaire. Journ. méd. de Bruxelles, 1893, No. 44 u. 47.
138) KRÄPELIN, Neuere Untersuchungen über die psychologische Wirkung des Alkohols. Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 42.
139) OSERETZKOWSKY und KRÄPELIN, Psychologische Arbeiten, Bd. 3, 1901.
140) SCHNYDER, Alkohol und Muskelkraft. PFLÜGERS Archiv, Bd. 93.
141) FÉRÉ, Influence de l'alcool sur le travail. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1900.
142) FÉRÉ, Influence du bouillon sur le travail. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1901.
143) FÉRÉ, Influence de quelques condiments sur le travail. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1900.
144) DE BOECK et GÜNZBURG, De l'influence de l'alcool sur le travail du muscle fatigué. Gent 1899.
145) CASARINI, L'ergografia crurale in talune condicione normale e patologiche. Modena 1901.
146) PFLEIDERER, Über den Einfluß verschieden großer Dosen Alkohol auf die Muskelzuckung. In.-Diss., Greifswald 1902.
147) LEE and SALANT, The action of alcohol on muscle. Amer. journ. of physiol., Vol. 8.
148) MOSSO, Action des principes actifs de la noix de kola sur la contraction musculaire. Arch. ital. de Biol., T. 19.
149) HOCH und KRÄPELIN, Über die Wirkung der Teebestandteile auf körperliche und geistige Arbeit. Psychologische Arbeiten, Bd. 1, 1896.
150) ROSSI, Recherches expérimentales sur la fatigue des muscles humains sous l'influence des poisons nerveux. Arch. ital. de Biol., T. 23.
151) MOSSO, Über die physiologische Wirkung des Kokains. PFLÜGERS Archiv, Bd. 47.
152) BROWN-SÉQUARD, Des effets produits chez l'homme par des injections sous-coutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. Compt. rend. de la Soc. de Biol., T. 41.
153) BROWN-SÉQUARD, Remarques sur les expériences de VITO COPRIATI sur la force nerveuse et musculaire chez l'homme, mesuré par l'ergographe de MOSSO, aprés des injections de liquide testiculaire. Compt. rend., T. 113, 1892.
154) ZOTH, Zwei ergographische Versuchsreihen über die Wirkung orchitischen Extraktes. PFLÜGERS Archiv, Bd. 62.
155) PREGL, Zwei weitere ergographische Versuchsreihen über die Wirkung des orchitischen Extrakts. PFLÜGERS Archiv, Bd. 62.
156) ZOTH, Neue Versuche über die Wirkung orchitischen Extraktes. PFLÜGERS Archiv, Bd. 69.
157) JOTEYKO, Art. „Fatigue“ in Dictionnaire de Physiologie, T. 6, Paris 1903.
158) JOTEYKO, Action de la neurine sur les muscles et sur les nerfs. Arch. internat. de Pharmacodyn., T. 4.
159) JOTEYKO et STEFANOWSKA, Influence des anesthésiques sur l'excitabilité des muscles et des nerfs. Ann. de la Soc. de Sciences. Brüssel 1901.
160) TREVES, Sur les lois du travail musculaire. Arch. ital. de Biol., T. 30.
161) TREVES, Sur les lois du travail musculaire volontaire. Arch. ital. de Biol., T. 31.
162) PATRICI, Oscillations quotidiennes du travail musculaire en rapport avec la température du corps. Arch. ital. de Biol., T. 17.
163) BOGUSLAWSKI, Die Kurve der Muskelermüdung beim Menschen unter dem Einfluß verschiedener Bedingungen. In.-Diss., Petersburg 1891.
164) FRENTZEL, Ergographische Versuche über die Nährstoffe als Kraftspender für ermüdete Muskeln. DUBOIS Archiv, 1899, Suppl.
165) LUSINI, L'action biologique et toxique des xanthines méthylées et spécialement de leur influence sur la fatigue musculaire. Arch. ital. de Biol., T. 30.
166) BENEDICENTI, Ergographische Untersuchungen über Kaffee, Tee, Mate, Guarana und Koka. MOLESCHOTTS Untersuchungen, Bd. 16, 1896.
167) MOSSO et PAOLETTI, Influence du sucre sur le travail musculaire. Arch. ital. de Biol., T. 2.
168) HARLEY, The value of sugar and the effect of smoking on muscular work. Journ. of physiol., Vol. 16.
169) FÉRÉ, Influence de l'alcool et du tabac sur le travail. Arch. de Neurologie, 1901.
170) FICK, Alkohol und Muskelarbeit. Internat. Monatsschr. 1898, No. 6.
171) SCHENCK, Über den Einfluß des Alkohols auf den ermüdeten Muskel. In „Der Alkoholismus“. Würzburg 1898.

172) WEISSENFELD, Der Wein als Erregungsmittel beim Menschen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 81.
173) MOSSÉ, Influence du suc thyroidien sur l'énergie musculaire et sur la résistance à la fatigue. Arch. de Physiol., 1898.
174) SCHENCK, Über den Verlauf der Muskelermüdung bei willkürlicher Erregung und bei isometrischem Kontraktionsakt. Pflügers Archiv, Bd. 82.
175) TREVES, Über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse, die Ergographie betreffend. PFLÜGERS Archiv, Bd. 88.
176) FÉRÉ Note sur l'influence de théobromine, du café, du haschisch, de l'opium, du travail digestif, de la digitaline, de spartéine, de pilocarpine sur le travail. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1901.
177) SPADA, Action de l'anhydride carbonique sur la courbe automatique de la fatigue musculaire. Arch. ital. de Biol., T. 37.
178) HEIDENHAIN, Histologie des glatten Muskelgewebes und Struktur der glatten Muskelzelle. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 10, 1900.
179) GRÜTZNER, Die glatten Muskeln. In „Ergebnisse der Physiologie", III. Jahrg., 2. Abt. Wiesbaden 1904.
180) P. SCHULTZ, Die glatte Muskulatur der Wirbeltiere. DUBOIS Archiv, 1895.
181) HEIDERICH, Glatte Muskelfasern in ruhendem und tätigem Zustande. In.-Diss., Göttingen 1902.
182) ENGELMANN, Zur Physiologie des Ureters. PFLÜGERS Archiv, Bd. 2.
183) PROTOPOPOW, Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Ureteren. PFLÜGERS Archiv, Bd. 66.
184) SERTOLI, Contribution à la physiologie générale des muscles lisses. Arch. ital. de Biol., T. 3.
185) MORGEN, Über Reizbarkeit und Starre der glatten Muskeln. In.-Diss., Halle 1888.
186) P. SCHULTZ, Über den Einfluß der Temperatur auf die Leistungsfähigkeit der längsgestreiften Muskeln der Wirbeltiere. DUBOIS Archiv, 1897.
187) P. SCHULTZ, Die längsgestreifte (glatte) Muskulatur der Wirbeltiere. DUBOIS Archiv, 1897.
188) P. SCHULTZ, Zur Physiologie der längsgestreiften (glatten) Muskeln. DUBOIS Archiv, 1897.
189) P. SCHULTZ, Quergestreifte und längsgestreifte Muskeln. DUBOIS Archiv, 1897.
190) P. SCHULTZ, Zur Physiologie der längsgestreiften (glatten) Muskulatur der Wirbeltiere. ENGELMANNS Archiv, 1903, Suppl.
191) BOTTAZZI, Contributions to the physiology of unstriated muscular tissue. Journ. of physiol., Vol. 22.
192) BOTTAZZI, Contribution à la physiologie du tissu musculaire lisse. Arch. ital. de Biol., T. 31.
193) BOTTAZZI et GRÜNBAUM, Sur les muscles lisses. Arch. ital. de Biol., T. 33.
194) CAPPARELLI, Sur la physiologie du tissu musculaire lisse. Arch. ital. de Biol., T. 2.
195) BARBERA, Über die Reizbarkeit des Froschmagens. Zeitschr. f. Biol., Bd. 36.
196) ÜXKÜLL, Zur Muskelnervenphysiologie von Sipunculus nudus. Zeitschr. f. Biol., Bd. 23.
197) BIEDERMANN, Studien zur vergleichenden Physiologie der peristaltischen Bewegungen. Die peristaltischen Bewegungen der Würmer und der Tonus glatter Muskeln. PFLÜGERS Archiv, Bd. 102.
198) WINKLER, Ein Beitrag zur Physiologie der glatten Muskeln. PFLÜGERS Archiv, Bd. 71.
199) STRAUB, Zur Muskelphysiologie des Regenwurms. PFLÜGERS Archiv, Bd. 79.
200) SZPILMAN und LUCHSINGER, Atropin und glatte Muskelfaser. PFLÜGERS Archiv, Bd. 26.
201) SOKOLOFF uud LUCHSINGEB, Zur Physiologie der Ureteren. PFLÜGERS Archiv, Bd. 26.
202) DIXON, The innervation of the frogs stomach. Journ. of physiol., Vol. 28.
203) ROW, On some effects of the constituents of RINGERS circulating fluid on the plain muscle of Rana tigrina. Journ. of physiol., Vol. 30.
204) DE ZILWA, Some contributions to the physiology of unstriated muscle. Journ. of physiol., Vol. 27.
205) LEWANDOWSKY, Der Kontraktionsverlauf eines glatten Muskels. DUBOIS Archiv, 1899.
206) CLEGHORN and LLOYD, The effect of carbon dioxide and oxygen on smooth muscle. Amer. Journ. of Physiol., Vol. 5.
207) WOODWORTH, Studies on the contraction of smooth muscle. Amer. Journ. of physiol., Vol. 3.
208) STEWARD, Mammalian smooth muscle. The cats bladder. Amer. Journ. of physiol., Vol. 4.

Kapitel VII.

Herz.

A. Allgemeiner Teil.

Der Kreislauf. Das Herz ist ein Motor, der, mittels zweckmäßig angeordneter Ventile gleichzeitig als Saug- und Druckpumpe wirkend, das Blut aus dem Venensystem herausschöpft und in das Arteriensystem hinüberwirft.

Durch jede Ventrikelkontraktion wird ein bestimmtes Quantum Blut in das Gefäßsystem übergeführt. Bestände das letztere aus einem einfachen, in sich geschlossenen Rohr mit starren, unnachgiebigen Wänden, so würde die durch das Hineinwerfen von Blut im Anfang des Rohres bedingte Drucksteigerung sich momentan durch die ganze Flüssigkeitssäule fortpflanzen und sofort die Atrioventrikularklappe zu öffnen suchen: ein rhythmisches, geschweige denn ein kontinuierliches Strömen wäre auf diese Weise nicht möglich. Die Gefäße besitzen aber keine starren, sondern elastische Wände. Durch die bei der Ventrikelkontraktion hineingeworfene Blutmenge wird nicht nur das Blut im Gefäßsystem vorwärts getrieben, sondern es wird auch die Wand des Gefäßschlauches, zunächst an seinem Beginn, gedehnt bezw. gespannt. Vermöge ihrer Elastizität zieht sich die Gefäßwand wieder zusammen, und der von ihr aufgenommene Druck überträgt sich auf das Blut, dasselbe vorwärts treibend, auch wenn der Impuls vom Ventrikel her bereits aufgehört hat. Dadurch wird eine kontinuierliche Strömung erzeugt, die allerdings mit jeder Ventrikelsystole eine starke rhythmische Beschleunigung erfährt. Die geschilderte Wirkung der Elastizität des Gefäßschlauches kommt nur zustande, wenn das elastische Rohr im Verhältnis zu seinem Durchmesser sehr lang ist, oder wenn in das Rohr Widerstände eingeschaltet sind. Das letztere ist in dem Gefäßsystem der Wirbeltiere der Fall. Der Blutstrom erfährt in den kleinsten Arterien und den Kapillaren eine derartige Hemmung, daß der von der Ventrikelsystole gegebene Impuls dieselbe nicht momentan überwinden kann. Es werden also die Wände der Einströmungsröhren, i. e. der Arterien, gespannt. Sie üben dann — auch während der Ventrikeldiastole — auf das Blut einen Druck aus und treiben es nach vorwärts (nach rückwärts ist dem Blute der Weg durch den Schluß der Semilunarklappen verlegt). Kraft und Häufigkeit der Ventrikelkontraktionen und Elastizität der Gefäßwand sind bei dem gesunden Individuum derartig aufeinander abgestimmt, daß in dem für die Ernährung der Gewebszellen in Betracht kommenden Bezirk, dem Kapillargebiet, eine kontinuierliche Strömung erzeugt wird.

Durch die Elastizität der Gefäßwand wird, wie der berühmte Physiker E. H. Weber zeigte, das Herz in bezug auf seine Arbeitsleistung ganz bedeutend entlastet: Die von dem Herzen bei der Ventrikelsystole jedesmal ausgetriebene Blutmenge wird von den Arterien aufgenommen und dann von diesen, vermöge der Elastizität ihrer Wände, weiter getrieben. Wären die Arterien starre Röhren, so wäre das Herz gezwungen, das ganze im Gefäßgebiet enthaltene Blut auf einmal vorwärts zu treiben. Die hierzu notwendige Arbeitsleistung wäre weitaus größer als sie unter den tatsächlichen Verhältnissen ist: bei starren Röhren müßte eben die ganze Blutmenge, bei elastischen Röhren braucht nur ein Bruchteil des Blutes durch die Herzkontraktionen vorwärts getrieben zu werden. Es wird also tatsächlich durch die Elastizität der Gefäßwand dem Herzen ein sehr beträchtliches Arbeitsquantum abgenommen.

Der rhythmische Antrieb des Gefäßinhaltes durch das Herz ist von wesentlicher Bedeutung für die Intensität der Durchströmung der Gewebe. Wenn man nämlich durch die Gefäße einer Froschextremität von der Arterie her Blut (unter einem bestimmten Druck) in kontinuierlichem Strome durchleitet, so ist die Ausflußmenge aus der Vene gering, und es entstehen (schon bei niedrigen Druckhöhen) Ödeme. Werden die Gefäße dagegen rhythmisch gespeist, so steigt (bei gleicher Druckhöhe) die Ausflußmenge auf das Vierfache, und es entstehen keine Ödeme (Hamel).

Für die Erhaltung der Lebensfunktionen der Gewebszellen, für die Zufuhr von Sauerstoff und von Nährstoffen wie auch für die Abfuhr von Abbauprodukten, kommt, wie erwähnt, nur das Kapillarsystem in Betracht. Die Wandung der Kapillaren ist so dünn, daß Gase wie Flüssigkeiten leicht ihren Weg durch sie hindurch zu den spezifischen Gewebselementen finden. Die letzteren sind von den Kapillaren dicht umsponnen. Das Kapillarnetz ist um so dichter, je intensiver die Lebenstätigkeit des betreffenden Gewebes ist; es sei hier nur auf die ungemein reiche Kapillarversorgung der Leber wie des Herzens (s. unten) hingewiesen.

Für den ungehinderten Ablauf der Lebensprozesse aller Organe ist ununterbrochene, reichliche Versorgung mit beständig sich erneuerndem Blute unerläßlich. Das Gehirn stellt seine Tätigkeit ein, wenn die Blutzufuhr wenige Sekunden aufgehoben ist. Werden (beim Hund) die ernährenden Gefäße des Herzens, die Arteriae coronariae, abgeklemmt, so gerät das Herz bereits nach 2 Minuten in einen Zustand ungeordneter Tätigkeit („Flimmern des Herzens") und stellt bald seine Funktion ganz ein. Das sezernierende Nierenparenchym verfällt der Nekrose, wenn der Blutstrom durch zwei Stunden abgesperrt war etc. etc.

Fig. 91. Druckverteilung im arteriellen (A), venösen (V) und Kapillargebiet (C).

Die Durchströmung des riesigen Kapillargebietes des Gesamtorganismus ist abhängig von dem Gefälle, das zwischen dem Druck am Beginn (in den großen Arterien) und am Ende des Gefäßgebietes (den großen Venen) besteht. Den Druck in den großen Körperarterien können wir zu mindestens

100 mm Quecksilber ansetzen; der Druck in den großen Venen beträgt nur wenige Millimeter Wasser. In Fig. 91 stelle *a* den Druck am Beginn des arteriellen Systems, *d* den Druck am Ende des venösen Systems dar. Bekanntlich fällt der Druck im Verlauf der großen Arterienstämme, bis zum Beginn ihrer feinsten Verzweigungen, nur sehr wenig (Linie *ab*); anderseits ist der Druck am Ursprung der kleinen Venen nur wenig höher als in den Venae cavae (Linie *cd*). Der enorme Druckabfall *bc* erfolgt also innerhalb des Kapillargebietes. Die hohe Druckdifferenz ist notwendig, um eine ausreichende Durchspülung der Gewebe herbeizuführen, da ja der Gesamtwiderstand in dem unendlich verzweigten Haarröhrchensystem ein sehr bedeutender ist. Nur wenn das hohe Druckgefälle *bc* aufrecht erhalten wird, vermögen die Gewebe normal zu funktionieren, vermag das Herz kräftig zu arbeiten, vermag die Niere genügend Harn zu bilden usw.

Das Druckgefälle zwischen arteriellem und venösem System kann verändert, die Durchströmung der Gewebe beeinträchtigt werden einmal, wenn die Gefäße in ihren vitalen Eigenschaften affiziert werden (Verlust der Elastizität, Erschlaffung der Muskelwand — s. das Kapitel „Gefäßsystem"), oder zweitens, wenn das Herz in seinen nervösen oder muskulären Einrichtungen, oder in seinem Ventilsystem, den Atrioventrikular- oder Semilunarklappen, geschädigt wird. Betrachten wir in diesen einleitenden Bemerkungen die Folgen der Läsion eines Herzventils, z. B. der Valvula mitralis. Diese sei durch einen endokarditischen Prozeß insuffizient geworden. Sie vermag nicht mehr, wie normal, bei der Ventrikelkontraktion das Blut von dem Vorhof fernzuhalten, sondern es entweicht durch sie reichlich Blut, anstatt in die Aorta geworfen zu werden, in den linken Vorhof. Der linke Vorhof, dem außerdem beständig Blut aus den Lungenvenen zufließt, entleert bei seiner Systole eine vergrößerte Blutmenge in den Ventrikel. Der diastolisch erschlaffte Ventrikel, der ja einen weichen, nachgiebigen Körper darstellt, nimmt diese vergrößerte Blutmenge auf, wird dabei aber natürlich stärker als normal gedehnt. Bei der nächsten Systole hat nun der Ventrikel eine ungleich größere Blutmenge als normal auszutreiben. Diese wirft er nun nicht vollständig in die Aorta; vielmehr regurgitiert wiederum ein beträchtlicher Teil des Blutes durch die offene bezw. halb geschlossene Atrioventrikularklappe in den linken Vorhof und nur ein Teil des Blutes wird in das Arteriensystem getrieben; und zwar ist dieser Anteil kleiner als die Blutmenge, die von dem normalen Herzen bei der einzelnen Ventrikelkontraktion in die Aorta übergeführt wird. Dies wiederholt sich nun bei jeder Kontraktion. Danach erhielte das Arteriensystem immer weniger und weniger Blut, und der Druck in ihm müßte dementsprechend sinken. Dem ist aber tatsächlich nicht so. Das Herz teilt mit dem quergestreiften Muskel die wunderbare Eigenschaft, bei größeren Anforderungen sofort und unmittelbar größere Arbeit zu leisten. Die Arbeitsleistung des Herzens ist abhängig von der in seinen Höhlen enthaltenen Flüssigkeitsmenge. Je weiter der Ventrikel bei der Diastole durch die eingedrungene Blutmenge auseinandergetrieben wurde, desto größer ist (gleichen Widerstand im Arteriensystem vorausgesetzt) die von ihm bei der systolischen Kontraktion zu leistende Arbeit. Wie nun der stärker arbeitende Körpermuskel — wiederum durch eine wunderbare physiologische Einrichtung — bald an Gesamtquerschnitt der kontrahierenden Fasern zunimmt, „hypertrophiert", so hypertrophiert auch der zu stärkerer Arbeit gezwungene Herzmuskel, und der in allen seinen Teilen

verdickte Ventrikel vermag nunmehr leicht den verstärkten Anforderungen zu genügen: er vermag, abgesehen von der Menge Blut, die infolge des Defektes am Ventile bei jeder Kontraktion in den Vorhof zurücktritt, genügend Blut in die Aorta zu werfen; es tritt keine Leere im arteriellen System ein; der Druck in demselben bleibt zunächst (d. i. für Monate, Jahre, ja Jahrzehnte) in normaler Höhe erhalten. Wir nennen einen solchen Herzfehler kompensiert. Ein Mensch mit einem kompensierten Herzfehler kann sich (abgesehen von zuweilen auftretenden subjektiven Empfindungen stärkerer Herzarbeit) durch Jahre ganz wie ein Gesunder fühlen. Gleichwohl verhält sich ein solcher Mensch nicht ganz so wie ein Mensch mit vollständig normalem Herzen. Wir brauchen bekanntlich unsere Muskeln im allgemeinen nicht bis an die Grenze ihrer Leistungsfähigkeit, oder vielmehr unsere Muskeln vermögen ungleich mehr zu leisten, als wir ihnen im täglichen Leben zumuten, — sonst wäre es ja dem Flachländer unmöglich, einen Alpengipfel zu besteigen, oder dem Wettfahrer. gelegentlich das Vielfache seiner durchschnittlichen Muskelarbeit zu leisten. Für die Ersteigung eines hohen Berges ist aber nicht nur größere Muskelarbeit, sondern auch größere Herzleistung erforderlich. Auch der Herzmuskel verfügt, ebenso wie der Körpermuskel, über ganz bedeutende Reservekräfte, so daß er gelegentlich an ihn herantretenden größeren Anforderungen ohne weiteres genügen kann. Ein Mann mit einem kompensierten Mitralfehler ist nun im allgemeinen nicht imstande, Sport zu treiben oder Alpengipfel zu besteigen. Man muß hier allerdings mit Verallgemeinerungen vorsichtig sein. Die weitaus größere Mehrzahl von Leuten mit nachgewiesenen Herzfehlern hält sich von Überanstrengungen sorglich fern. Aber es gibt sicher unter den gemäßigten Alpinisten und Sportsleuten auch solche mit kompensierten Herzfehlern; und solche Personen können eine Zeitlang ganz bedeutende Leistungen ausführen. Es wäre auch nicht abzusehen, warum der einfach hypertrophische (von Degenerationsprozessen vollständig bewahrte) Herzmuskel nicht die der Gesamtmuskulatur eigentümliche Eigenschaft haben sollte, gelegentlich weitaus größeren Anforderungen zu genügen, als sie für gewöhnlich an ihn gestellt werden. Und doch ist es die allgemeine Regel, daß der hypertrophische Herzmuskel eines mit einem Herzfehler Behafteten in seiner Leistungsfähigkeit nicht die Breite des Spielraumes zwischen gewohnheitsmäßiger Leistung und Extraleistung aufweist wie der normale Herzmuskel. Sei in der nebenstehenden Fig. 92 die gewohnheitsmäßige Leistung des gesunden Herzmuskels mit ab, die höchstmögliche Extraleistung mit ac, der Spielraum zwischen Gewohnheitsleistung und Extraleistung mit bc dargestellt, so entspricht bei einem Patienten mit kompensiertem Mitralfehler die Gewohnheitsleistung der Ordinate $a\beta$, die Extraleistung $a\gamma$, der Spielraum zwischen beiden $\beta\gamma$. Der infolge Klappenfehlers hypertrophisch gewordene Herzmuskel steht also hinter dem hypertrophischen Körpermuskel an Leistungsfähigkeit zurück; er ist ihm gegenüber minderwertig, gewissermaßen degeneriert. In der stärkeren Arbeits-

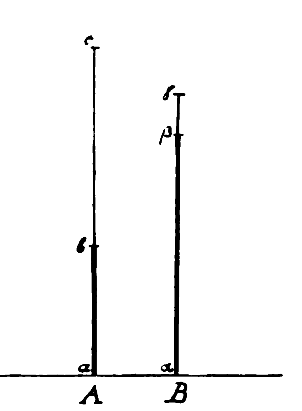


Fig. 92. Reservekraft des normalen Herzens (A) und des Klappenfehlerherzens (B).

leistung an sich können wir keine Ursache zur Degeneration erblicken; wenigstens sehen wir an der hypertrophischen Körpermuskulatur des Schmiedes, des Lastträgers etc. nichts Ähnliches. (Allerdings könnte der beständig angestrengt arbeitende Herzmuskel sich anders verhalten als der doch immer nur zeitweise besonders angestrengte Körpermuskel.) Die Hauptursache, daß der infolge Klappenfehlers hypertrophisch gewordene Herzmuskel zu Extraleistungen weniger befähigt ist als der normale Herzmuskel, liegt wohl vor allem darin, daß die hypertrophische Herzmuskulatur eben doch nicht in allen ihren Teilen als durchaus normal zu betrachten ist. Der ursprüngliche Krankheitsprozeß (z. B. Streptokokkeninfektion) hat sich eben nicht auf das Endokard allein beschränkt; es ist auch das Myokard in Mitleidenschaft gezogen worden; größere und kleinere Bindegewebseinlagerungen in der Muskulatur weisen darauf hin.

Es bleibt somit als Tatsache bestehen, daß der infolge Klappenfehlers hypertrophisch gewordene Ventrikel zwar lange Zeit (Jahre bis Jahrzehnte) mäßigen Anforderungen genügen kann, aber bei größeren Ansprüchen, die das normale Herz ohne weiteres zu befriedigen vermag, versagt. Die Ursache dieses Versagens sehen wir in anatomischen Veränderungen der Herzmuskels. Diese sind wohl auch der Grund, weshalb schließlich — nach längerer oder kürzerer Zeit — die Kompensation nachläßt. Das Herz vermag mit einem Male die große erforderliche Arbeit nicht mehr zu leisten — sei es, daß der Krankheitsprozeß am Endokard weiter fortgeschritten ist, sei es, daß im Myokard sich weitere Degenerationsprozesse eingestellt haben, sei es, daß eine interkurrente Krankheit das Herz geschwächt hat. Der nicht mehr genügend kräftig arbeitende Ventrikel vermag nicht mehr eine ausreichende Menge Blut in das Arteriensystem zu werfen; die größere Menge regurgitiert in den linken Vorhof. Bei jeder neuen Systole wird immer weniger Blut in die Aorta geworfen, immer mehr Blut in den Vorhof zurückgestaut. Dementsprechend sinkt der Druck im arteriellen Gebiet; im linken Vorhof nimmt er dagegen beträchtlich zu. Diese Druckzunahme macht sich auch in den in den linken Vorhof einmündenden Bahnen des Lungenkreislaufs geltend. Die kleinsten Gefäße der Lunge sind relativ weit, die Stromhindernisse, die sie bieten, verhältnismäßig gering. (Daher beträgt der Druck in der Arteria pulmonalis auch nur zirka ein Drittel von dem in der Aorta.) Die Wirkung eines Stromhindernisses in den großen Lungenvenen macht sich durch die weiten Kapillaren und Arteriolen leicht bis in die Wurzeln des arteriellen Pulmonalgebietes geltend: bei Drucksteigerung im linken Vorhof steigt daher auch der Druck in der Arteria pulmonalis. Schon in dem Stadium der Kompensation (des von uns angenommenen Mitralfehlers) war der Druck im linken Vorhof und somit auch im Pulmonalgebiet erhöht; das rechte Herz hatte beständig gegen diesen erhöhten Druck zu arbeiten: daher hypertrophiert bei einem Mitralfehler auch der rechte Ventrikel. Nach eingetretener Kompensationsstörung vermag der rechte Ventrikel nicht mehr gegen den erhöhten Pulmonalisdruck seinen ganzen Inhalt zu entleeren. Das Blut staut sich in ihm, und diese Stauung macht sich auch noch weiter nach rückwärts, im rechten Vorhof und im Einmündungsgebiet der großen Venen, geltend. Es sind also der Entleerung der Körpervenen in das Herz Hindernisse in den Weg gelegt; das Blut beginnt sich in ihnen zu sammeln, der Druck in den Venen steigt. Wir haben somit im Stadium der Kompensations-

störung im arteriellen System relative Leere und verminderten Druck, im venösen System Überfüllung und gesteigerten Druck. Diese Verhältnisse sind in Fig. 93 schematisch wiedergegeben, in der *a* bezw. *b* den arteriellen, *c* bezw. *d* den venösen Druck angibt. Nun ist, wie wir eingangs betonten, die Durchströmung des Kapillargebietes abhängig von dem Gefälle *bc*, das zwischen arteriellem und venösem Gebiete herrscht; von der Intensität der Durchströmung ist aber die Funktionstüchtigkeit der betreffenden Gewebe und Organe bedingt. Das Gefälle zwischen arteriellem und venösem Gebiete ist nun, wie wir sehen, beim nichtkompensierten Herzfehler weitaus geringer als beim normalen Herzen (vgl. Fig. 93 u. 91): folglich muß die Durchströmung der Organe und damit ihre Ernährung leiden. Ihre Funktionstüchtigkeit nimmt daher ab. Dies sehen wir z. B. an der Niere, die weit weniger Harn produziert als unter normalen Verhältnissen. Auch die Tätigkeit anderer sezernierender Drüsen dürfte beeinträchtigt sein: daher leicht Verdauungsstörungen entstehen. Aber die verschiedenen Gewebe scheinen infolge der schlechteren Blutdurchströmung nicht nur in ihren spezifischen, sekretorischen etc. Eigenschaften geschädigt zu sein, sondern es scheint auch ihre allgemeine Lebensenergie beeinträchtigt zu werden. Die Zellen der verschiedenen Gewebe, insbesondere die der Schleimhäute, sind beständig unzähligen feineren und gröberen, mechanischen oder chemischen Angriffen ausgesetzt. Diesen Angriffen vermögen die Zellen leicht zu widerstehen, solange sie von einem kräftigen Blutstrom umspült, ihnen Sauerstoff und Nährstoffe in reichlicher Menge zugeführt werden; es spielt hierbei wohl auch die Zufuhr von Alexinen und Antitoxinen seitens des Blutes eine wichtige Rolle. Wenn nun die Durchströmung der Gewebe durch Herabminderung des Gefälles beeinträchtigt wird, so wird auch die Widerstandskraft der Zellen herabgesetzt, und daher sehen wir bei Kompensationsstörungen so leicht Katarrhe der Atemwege, des Verdauungskanales etc. eintreten. Wie die Zellen der parenchymatösen Organe, so sind auch die Gewebsteile der Gefäßwände der kleinsten Gefäße, und zwar in ganz besonders hohem Maße, empfindlich gegen mangelhafte Blutversorgung. Vorübergehende, selbst bedeutende Drucksteigerung im venösen System schädigt die Gewebselemente der Venenwand nicht. Wenn aber auf den Venen und Kapillaren dauernd ein abnorm hoher Druck lastet, und die Gefäßwand durch mangelhafte Durchströmung in ihrer Lebensenergie beeinträchtigt wird, so wird sie allmählich durchlässig für Blutbestandteile, und es tritt Blutplasma durch sie hindurch in die Spalten des umgebenden Gewebes bezw. in die großen serösen Spalten der Körperhöhlen aus. Der Durchtritt von Plasma in das umgebende Gewebe, „Gewebsödem“, erfolgt zuerst da, wo neben der Schädigung der Gefäßwand mechanische Verhältnisse besonders stark einwirken, also in den abhängigen Körperpartien, d. i. zunächst an den Extremitätenenden. Die Flüssigkeitsansammlung in Gewebe und Körperhöhlen kann sich rasch

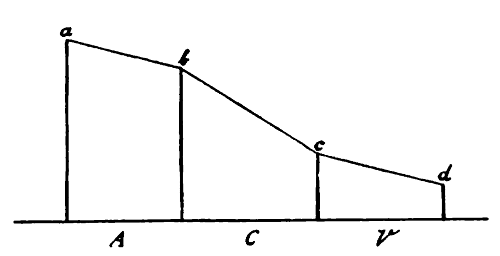


Fig. 93. Druckverteilung im arteriellen (*A*), venösen (*V*) und Kapillargebiet (*C*) bei Kompensationsstörung (vgl. Fig. 91).

entwickeln, weil ja die Niere in ihrer Funktion beeinträchtigt ist, also zur Fortschaffung des Transsudates wenig mitwirken kann. Wir sehen somit als Folge der Kompensationsstörung venöse Stauung und, wenn dieselbe längere Zeit bestanden hat, Ödem und Hydrops eintreten. Die venöse Stauung ist naturgemäß mit Cyanose verbunden. Das die Körpergewebe langsamer als normal durchströmende Blut wird vollständig entarterialisiert: anderseits wird durch die Lungen, wegen des Widerstandes im linken Atrium und der Erschlaffung der Muskelkraft des rechten Ventrikels, so wenig Blut in der Zeiteinheit hindurchgetrieben, daß es zu keiner vollständigen Rearterialisierung des Blutes kommen kann. Durch die Stauung treten zudem auch die kleinen Venen deutlich auf Haut und Scheimhäuten hervor und verleihen diesen um so mehr ein cyanotisches Aussehen.

Die Störungen der Kompensation von Herzklappenfehlern treten gewöhnlich, nachdem die Kompensation oft Jahre und Jahrzehnte gedauert hat, ganz plötzlich ein, oder vielmehr die Folgeerscheinungen der Kompensationsstörung entwickeln sich gewöhnlich in ganz kurzer Zeit zu voller Höhe. Es bildet sich nämlich mit dem Eintritt der Kompensationsstörung alsbald ein Circulus vitiosus aus. Das Herz ist mehr noch wie die meisten anderen Organe auf dauernde reichliche Zufuhr von Sauerstoff und Nahrungsstoffen angewiesen. Für eine normale Funktion des Herzens ist es notwendig, daß daß Blut unter einem bestimmten, nicht zu geringen Druck durch das Herz getrieben wird. Schon geringfügige Änderungen dieses Druckes bewirken ganz auffallende Änderungen in der Intensität der Herzkontraktionen (Langendorff). Mit Eintritt der Kompensationsstörung wird nun weniger Blut in das Arteriensystem geworfen, und der Druck in der Aorta und damit auch in den Arteriae coronariae sinkt; die Durchströmung des Herzens wird also eine schlechtere. und als unmittelbare Folge hiervon beginnt das Herz alsbald schwächer zu arbeiten. Es wirft also noch weniger Blut in das Arteriensystem; der Druck in der Aorta und den Arteriae coronariae sinkt weiter; die Durchströmung des Herzens wird wiederum um etwas beeinträchtigt, es läßt in der Energie seiner Kontraktionen weiter nach usf. usf. Dieser Circulus vitiosus ist, wie bemerkt, vor allem schuld daran, daß die Symptome der Kompensationsstörung: die Stauung, die Cyanose, die Ödeme, sich so rasch entwickeln.

Der Herzschlag ist im Stadium der Kompensationsstörung eines Herzfehlers einerseits wenig kräftig, anderseits meist frequent. Es ist eine allgemeine Regel, daß — falls keine anderweitigen Momente hinzukommen — bei hohem arteriellen Drucke der Herzschlag verlangsamt, bei niederem Drucke beschleunigt ist. Es liegt hier ein Regulationsmechanismus vor, der durch das Vaguszentrum vermittelt wird. Hoher intrakranieller Druck bezw., hoher Blutdruck reizt das Vaguszentrum in der Medulla oblongata: der Puls wird verlangsamt. Bei Mensch, Hund und Katze, weniger beim Kaninchen, besitzt das Vaguszentrum normalerweise einen ausgesprochenen Tonus: Durchschneidung des Vagusstammes führt zu starker Pulsbeschleunigung. Der tonische Reiz wird durch den im arteriellen System herrschenden Druck ausgeübt; wird dieser Druck vermindert, so läßt auch der Tonus des Vaguszentrums nach und der Herzschlag wird beschleunigt. Wenn bei gleichbleibender systolischer bezw. diastolischer Exkursion der Ventrikel sich in der Minute seltener kontrahiert als in der Norm, so wird er natürlich ein geringeres Quantum

Blut in das Arteriensystem hinüberwerfen, und der Druck in letzterem wird sinken. Umgekehrt wird bei häufigerer Kontraktion, gleiche Herzexkursionen vorausgesetzt, mehr Blut in die Aorta geworfen werden, und der Druck im arteriellen System wird steigen. So verhält sich aber die Sache nicht bei dem schnell schlagenden, im Stadium der Kompensationsstörung befindlichen Herzen. Damit das Herz aus dem Venensystem genügend Blut schöpfe, um es in das arterielle System hinüberzuschaffen, muß der Ventrikel in der Diastole sich vollkommen erweitern können. Dies kann er aber nur bei einer mittleren Pulsfrequenz. Wird der Puls frequenter, so hat das Herz nicht Zeit, vollständig zu erschlaffen: es nimmt daher auch weniger Blut aus dem Venensystem auf. Dieser Fall liegt nun bei der Pulsbeschleunigung bei Kompensationsstörung vor: der unvollständig erschlaffende Ventrikel schöpft wenig Blut aus dem venösen Gebiet heraus, der ungenügend sich kontrahierende Herzmuskel wirft wenig Blut nach dem arteriellen Gebiet hinüber; die raschen, zappelnden Bewegungen des Herzens vermögen wegen der Kleinheit der Ventrikelexkursionen den Blutstrom nicht zu fördern, und die durch die häufigeren Kontraktionen dem Herzen zugemutete größere Arbeit ist nur dazu geeignet, rascher eine Erschöpfung des Herzens herbeizuführen.

Wir besitzen nun bekanntlich ein Mittel, alle die geschilderten Erscheinungen der Kompensationsstörung rückgängig zu machen, die schweren subjektiven und objektiven Symptome zu beheben und den Zustand des Patienten aus einem höchst beklagenswerten zu einem annähernd normalen oder doch wenigstens erträglichen zu gestalten. Es ist dies die Digitalis. Wie wirkt nun die Digitalis bei der Kompensationsstörung eines Herzkranken? Wie die genaue Analyse der pharmakodynamischen Wirkung der Digitalis im „Speziellen Teile" uns ergeben wird, äußert die Digitalis im Versuch am Tier wie am Menschen vor allem zweierlei Einfluß: sie verlangsamt den Herzschlag und sie treibt den arteriellen Blutdruck in die Höhe. Beide Wirkungen sind von gleich großer Bedeutung für den therapeutischen Effekt. Durch die Einwirkung der Digitalis wird zunächst der Puls verlangsamt. Das Herz hört auf, kleine, zappelnde Exkursionen auszuführen; es beginnt in ruhigerem Tempo zu schlagen und findet hierdurch Zeit, bei der Diastole sich vollständig mit Blut zu füllen: es schöpft also mehr Blut aus dem Venensystem heraus. Durch die Digitalis wird aber des weiteren die Kontraktionsenergie des Herzmuskels gesteigert: der linke Ventrikel vermag das aus dem Venensystem geschöpfte Blut wieder in reichlicherer Menge in die Aorta zu werfen. Dadurch wird zunächst der linke Vorhof entlastet. Gleichzeitig sinkt damit auch der Druck im Lungenkreislauf; es fallen also auch die Hindernisse für die Entleerung des rechten Ventrikels fort. Immer mehr Blut wird aus dem übervollen Reservoir des venösen Gebietes herausgeschöpft, dasselbe daher entlastet, der Druck in ihm vermindert. Gleichzeitig wird durch den kräftig sich kontrahierenden Ventrikel immer mehr Blut in die Aorta hineingeworfen: das arterielle System füllt sich, der Druck in ihm steigt. Vor allem wird dem oben geschilderten Circulus vitiosus ein Ende bereitet: Indem der Druck in der Aorta steigt, steigt er auch in den Arteriae coronariae: indem der Herzmuskel nunmehr lebhafter durchströmt wird, wird er leistungsfähiger; dadurch wird der Druck in der Aorta und in den Arteriae coronariae gesteigert, die Durchströmung des Ventrikels gebessert usf., und so in relativ kurzer Zeit eine überraschende Restitution des Herzens herbei-

geführt. Die Druckverhältnisse in arteriellem und venösem Gebiet haben eine Änderung erfahren, die sie den in Fig. 91 dargestellten nahebringt. Der Druck im venösen System ist gefallen, der Druck im arteriellen System ist gestiegen. Damit ist aber wieder ein ordentliches Druckgefälle entstanden, das eine ausgiebige Durchströmung aller Gewebe gewährleistet.

Die Cyanose ist mit der Erleichterung der Blutströmung in der Lunge geschwunden. Die Stauung ist vorüber, da die Körpervenen sich wieder normal entleeren können. Bald auch fangen Ödeme und Hydrops an zurückzugehen: die Durchlässigkeit der Gefäßwand hört mit der besseren Blutversorgung auf; die Resorption der in die Gewebsspalten ausgetretenen Flüssigkeit nimmt mit der stärkeren Durchströmung zu. Die Niere funktioniert wieder normal: ihre Tätigkeit ist, wie oben hervorgehoben wurde, ja ganz besonders von der Höhe des Gefälles zwischen arteriellem und venösem Gebiete abhängig. Da jetzt in Lymph- und Blutgefäßen infolge der Resorption der Transsudate eine vermehrte Flüssigkeitsmenge kreist, scheidet die Niere eine gegen die Norm, vor allem aber gegen die Zeiten der Kompensationsstörung, erheblich gesteigerte Harnmenge aus. Bei Wassersucht infolge von Herzkrankheit wirkt also die Digitalis als Diuretikum, während sie beim normalen Menschen wegen verengernder Wirkung auf die Nierengefäße vielmehr eine Verminderung der Harnsekretion herbeiführt.

Wir sehen im klinischen Versuch am Kranken mit insuffizientem Herzen wie im pharmakodynamischen Versuch am Tiere, daß die Digitalis den Blutdruck steigert. Steigerung des Blutdruckes kann einerseits durch Wirkung auf das Herz, anderseits durch Wirkung auf die Gefäße herbeigeführt werden. Die Gefäße können einmal durch direkte Einwirkung auf ihre Wandung, anderseits durch Erregung des Zentrums der vasokonstriktorischen Nerven zur Verengerung gebracht werden.

Der Blutdruckversuch am Tier wie die Blutdruckmessung am Menschen gibt uns keinerlei Auskunft darüber, ob die Steigerung des arteriellen Druckes durch Vermehrung der Herzarbeit oder durch Zusammenziehung der kleinen Körpergefäße verursacht ist. Herzarbeit und Kontraktionszustand der Arteriolen stehen übrigens in engsten Beziehungen. Wenn durch Zusammenziehung der kleinsten Gefäße der Druck in dem Arteriensystem steigt, so wachsen die der Entleerung des Herzens entgegenstehenden Widerstände. Das Herz vermag aber, wie eingangs bemerkt, gesteigerten Anforderungen sofort durch gesteigerte Herzarbeit zu entsprechen: Steigerung des arteriellen Druckes wird also immer mit vermehrter Herzarbeit verknüpft sein.

Ob die Energie des Herzens an sich durch die Digitalis eine Vermehrung erfährt, können wir aus Beobachtungen des Gesamtkreislaufes nicht ersehen. Dasselbe wie für die Digitalis gilt für alle auf den Kreislauf einwirkenden Mittel. Wenn wir die Wirkung der Kreislaufmittel analysieren wollen, so müssen wir die Einwirkung auf die beiden Bestandteile des Kreislaufgebietes, auf Herz und Gefäßsystem, gesondert betrachten. Hier soll zunächst das Herz, im nächstem Kapitel das Gefäßsystem behandelt werden.

Das Studium der Funktionen des Herzens hat in den letzten Jahren eine mächtige Anregung erfahren, seit es Langendorff gelungen ist, das Warmblüterherz gänzlich isoliert, von einer geeigneten Nährflüssigkeit durchströmt, tätig zu erhalten, sodaß man an ihm die Wirkungen von mechanischen, thermischen, elektrischen, chemischen Reizen direkt

beobachten kann. Ein weiterer großer Fortschritt ist darin zu sehen, daß man mit O. FRANK angefangen hat, die Tätigkeit des Herzens nach den für die Physiologie des quergestreiften Körpermuskels maßgebenden Prinzipien zu untersuchen. Außerordentlich befruchtend auf die Lehre von der Tätigkeit des Herzens hat der neuerdings entbrannte Streit zwischen der alten, „neurogenen" und der neueren, von ENGELMANN und GASKELL begründeten, „myogenen" Theorie des Herzschlages gewirkt. In dem Nachstehenden soll versucht werden, eine zusammenhängende kritische Darstellung der modernen Herzlehre nach dem neuesten Stand der Wissenschaft zu geben.

Der Bau des Herzens. — Bevor man über die physiologische Tätigkeit eines Organes Betrachtungen anstellt, muß man über den anatomischen und histologischen Bau desselben genau orientiert sein. Es ist dies eine ganz selbstverständliche Forderung, der aber durchaus nicht immer in vollem Maße genügt wird. Auch in bezug auf den feineren Bau des Herzens herrscht nicht überall volle Klarheit. Die Ansichten über Struktur und gegenseitige Verbindung der Herzmuskelzellen wie über die Verbreitung der Ganglienzellen im Herzmuskel haben sich in der letzten Zeit ganz bedeutend geändert. Der neuerdings entbrannte Streit zwischen „myogener" und „neurogener" Theorie der Herztätigkeit hat auch auf das Studium der anatomischen Grundlage dieser Tätigkeit befruchtend eingewirkt. Insbesondere die Vertreter der „myogenen" Theorie haben das größte Interesse wie auch die bindende Verpflichtung, die Elemente des Herzmuskels in ihrem feineren Bau wie in ihrer gegenseitigen Verbindung auf das genaueste zu studieren.

Das Herz ist ein Muskel. Die Muskulatur des Herzens ist quergestreift. Gleichwohl ist dieselbe nicht der quergestreiften Muskulatur der willkürlichen Muskeln parallel zu setzen; sie ist vielmehr als eine Modifikation der kontraktilen Faserzellen, der glatten Muskelfasern, zu betrachten.

Über den Bau der Herzmuskelzellen war bis vor kurzem folgende Lehre ganz allgemein verbreitet, und findet sich diese Darstellung auch heute noch in einer Anzahl von Lehrbüchern der Physiologie etc. Nach derselben besteht der Herzmuskel aus einzelnen quer- (und längs-) gestreiften Muskelzellen, die in Reihen hintereinander verlaufen und durch Seitenäste mit Zellen benachbarter Reihen verbunden sind. Daß der Herzmuskel aus Einzelzellen bestehe, erschloß man daraus, daß man durch Mazeration mit 33 % Kalilauge tatsächlich einen Zerfall in einzelne, meist je einen Kern enthaltende Stücke erzielen kann. Die Grenzen der einzelnen Muskelzellen sah man — an frischen, zerzupften, wie an fixierten, geschnittenen Präparaten — in stark lichtbrechenden bezw. dunkel tingierten Querstreifen, die sich in mehr oder minder regelmäßiger Folge je zwischen zwei Muskelkernen finden; diese Querstreifen, die sogenannten Kittlinien, wurden als die Grenzlinien aneinanderstoßender Herzmuskelzellen betrachtet. Wie aber neuere, sehr sorgfältige Untersuchungen ergeben haben, verhält sich die Sache in Wirklichkeit ganz anders. Die Herzmuskulatur ist kein Konglomerat von durch eine Kittsubstanz getrennten Einzelzellen, sondern sie ist ein Netzwerk von allseitig verbundenen, mit den seitlich benachbarten teilweise der Fläche nach verschmolzenen, mit den vorwärts und rückwärts

gelegenen durch zahlreiche Anastomosen verbundenen Muskelfasern[11, 12]. An ganz frischen und an gut fixierten Präparaten findet man keine Spur von Abteilungen in kurze, einkernige Stücke, sondern die kontraktile Substanz läßt sich auf lange Strecken, über viele Kerne hin, ununterbrochen verfolgen, ohne daß ein natürliches Ende einer Faser erkannt werden kann. Wirkliche unzweifelhafte Enden sind im Inneren der Herzmuskulatur des Menschen und der Säugetiere kaum aufzufinden; solche lassen sich nur an den Faserringen der Herzostien und an den Papillarmuskeln nachweisen.

Die Muskelfasern des Herzens sind im Durchschnitt um ein Drittel dünner als die quergestreiften Muskelfasern der willkürlichen Muskulatur. Die Herzmuskelfasern zeigen Kern, Sarkoplasma, fibrilläre Substanz und Sarkolemma. Die Kerne liegen in regelmäßigen Abständen im Inneren der Faser. Sie sind 7—16 μ lang, 5—9 μ breit, von länglich-ellipsoider Gestalt (in kontrahierten Fasern erscheinen sie rechteckig), haben ein gut ausgebildetes Chromatinnetz und je ein Kernkörperchen. An beiden Polen des Kernes findet sich körniges Protoplasma, das sogenannte Sarkoplasma; dasselbe ist bedeutend reichlicher entwickelt als in den quergestreiften willkürlichen Muskelfasern. In dem Sarkoplasma finden sich regelmäßig an den beiden Kernpolen Häufchen gröberer (1—3 μ großer) stark lichtbrechender, basophiler Körnchen (M. HEIDENHAIN). Beim erwachsenen Menschen sind diese Körnchen häufig gelblich bis gelbbraun gefärbt, ohne daß dies Verhalten als etwas Anormales anzusehen wäre. Von dem zentralen Sarkoplasma ausgehend, zieht zwischen den Fibrillenbündeln mit feinsten Körnchen imprägniertes Protoplasma bis zu der äußeren Grenze der Muskelfaser, dem Sarkolemma. Dasselbe stellt ein allenthalben gut differenziertes Plasmahäutchen dar, unterscheidet sich aber von dem Sarkolemma der quergestreiften willkürlichen Muskelfasern, indem es nicht wie dieses chitinöser Natur ist.

Die kontraktile Substanz der Herzmuskelfasern besteht wie jene der willkürlichen Muskeln aus gegliederten Fibrillen, bezw. Bündeln von solchen, den sogenannten Muskelsäulchen. Die Form dieser Muskelsäulchen ist von der der willkürlichen Muskeln verschieden: sie stellen in der Peripherie der Faser bandartige Gebilde dar, die wie radiär gestellte Streifen erscheinen (KÖLLIKER). Erst gegen die Mitte des Faserquerschnittes nehmen die Muskelsäulchen die bei Säugetieren gewöhnliche polygonalprismatische Form an (s. Fig. 94, nach KÖLLIKER). In der Mitte des Querschnittes findet sich ein von Muskelsäulchen freier, von Sarkoplasma und Kern eingenommener Raum; ein Befund, der an die embryonale Herzmuskelfaser erinnert, die eine von Muskelsäulchen gebildete Röhre darstellt, in deren Mitte der Kern mit noch nicht differenziertem Protoplasma gelegen ist. Bei starker Vergrößerung kann man an den Querschnitten der Herzmuskelfasern (wie an denjenigen der wilkürlichen Muskeln) eine feine Punktierung, von den Querschnitten der die Muskelsäulchen zusammensetzenden Fibrillen herrührend, wahrnehmen. Dem

Fig. 94. Querschnitt einiger Muskelfasern des Herzens des Menschen — nach KÖLLIKER.

Aufbau aus Fibrillen entsprechend, zeigen die Herzmuskelfasern eine gewöhnlich sehr deutliche Längsstreifung. Die Fibrillen sind ferner regelmäßig quer gegliedert, in alternierende Streifen doppelt- und einfachbrechender Substanz mit Mittelscheibe und Zwischenscheibe (wie bei den Skelettmuskeln). Die Herzmuskelfasern sind also quergestreift. Jedoch ist häufig die Querstreifung nicht sehr deutlich, insbesondere wenn zwischen den Fibrillen reichlich feine Sarkoplasmakörnchen (bezw. stark glänzende Fettkörnchen — bei gemästeten Tieren, im Beginne fettiger Degeneration) vorhanden sind.

Fig. 95. Längsschnitt durch das Herzfleisch der linken Kammer — nach Kölliker-v. Ebner.

Nebeneinander verlaufende Muskelfasern sind an vielen Stellen miteinander verschmolzen (s. Fig. 95 und 96). An den Teilungswinkeln setzen sich die Fibrillenbündel ohne Unterbrechung in die benachbarten Muskelfasern fort. Die fibrillär differenzierten Anteile der Herzmuskelfasern stellen also ein wahres Syncytium dar. Was diskontinuierlich und den ursprünglich einfachen Bildungszellen (Myoblasten) vergleichbar ist, sind lediglich die um die Kerne befindlichen zentralen Anhäufungen von Sarkoplasma.

Fig. 96. Schema der Herzmuskulatur mit „Kittlinien“ oder „Schaltstücken“ — nach M. Heidenhain.

Was haben nun die oben erwähnten, an frischen wie an gefärbten Präparaten auftretenden, stark lichtbrechenden bezw. dunkel tingierten Querstreifen, die von EBERTH sogenannten Kittlinien (s. Fig. 96) für eine Bedeutung? Ihr Vorhandensein (z. B. an den Herzmuskelfasern des Menschen (s. Fig. 97)) ist zweifellos; über ihre Verbreitung bei den verschiedenen Tierarten liegen noch nicht ausreichende Untersuchungen vor. An frisch untersuchten Herzmuskelfasern findet man auffallend dicke, glänzende Querbänder, welche wie eine Unterbrechung der Faser durch eine besondere Substanz, durch eine Art Kitt, aussehen*). Solche Bänder finden sich manchmal in ziemlicher Zahl an vielen Fasern und oft in anscheinend regelmäßigen Abständen zwischen den kernhaltigen Stellen der Fasern, gar nicht selten aber auch dichter gedrängt, mehrere zwischen zwei Kernen. In manchen Fällen kann man viele Fasern absuchen, ehe man auf solche glänzende Bänder stößt; ganz fehlen sie wohl niemals. Bei Zerfaserungsversuchen brechen die Fasern gerade an solchen glänzenden Querbändern besonders leicht ab. Bisweilen gehen die glänzenden Bänder nicht kontinuierlich quer durch die ganze Faser, sondern erscheinen treppenartig abgestuft. Diese Bänder wurden von EBERTH (1866) für eine Kittsubstanz zwischen den natürlichen Enden der Muskelzellen gehalten. Hiergegen spricht aber schon das keineswegs regelmäßige Vorkommen der „Kittlinien". Daß tatsächlich die Kittlinien keine einfachen, homogenen Kittstreifen seien, ergab sich daraus, daß die

Fig. 97. „Schaltstücke" („Kittlinien") an den Herzmuskelfasern des Menschen — nach M. HEIDENHAIN.

*) Vgl. KÖLLIKER-EBNER, Handbuch d. Gewebelehre. III. Bd., 2. Hälfte, S. 614 ff., sowie M. HEIDENHAIN, Die Struktur des menschlichen Herzmuskels. Anat. Anzeiger, Bd. 20, S. 39 ff.

Fibrillen der Muskelfasern nicht an den Kittlinien enden, sondern durch die Kittlinien hindurch gehen. Dies ist zuerst von PRZEWORSKY[14]) beschrieben und später von v. EBNER[11, 15]) und von M. HEIDENHAIN[12]) bestätigt worden. Es findet also kein Zerfall in einzelne Muskelzellen statt, sondern die Herzmuskelfasern bilden ein Continuum (v. EBNER, M. HEIDENHAIN).

Über die Bedeutung der eigentümlichen, bisher als Kittlinien bezeichneten Bildungen gehen die Meinungen von v. EBNER und von M. HEIDENHAIN auseinander. v. EBNER sieht in den glänzenden Querbändern ein Absterbephänomen; sie sind nach ihm „Verdichtungsstreifen", die an beliebigen Stellen der Muskelfasern im Momente des Absterbens durch eine abnorme Kontraktion entstehen (die Kerngegend der Fasern bleibt wegen der reichlicheren Anhäufung von Sarkoplasma frei). M. HEIDENHAIN, der sich besonders eingehend mit den EBERTHschen „Kittlinien" beschäftigt hat, sieht in denselben kein Absterbephänomen, vielmehr natürliche Bildungen, nämlich diejenigen Stellen, an denen das interkalare Längenwachstum der Fibrillen erfolge. Er bezeichnet denn auch folgerichtig diese Bildungen als „Schaltstücke". Die Schaltstücke sind nach M. HEIDENHAIN beim Menschen 1—1,7 μ dick; sie sind aus einzelnen, parallel stehenden, senkrechten Stäbchen zusammengesetzt; ihre Begrenzung fällt beiderseits mit je einer sog. „Grundmembran" zusammen. Die Schaltstücke durchsetzen durchaus nicht immer die ganze Breite der Muskelfaser. Häufig finden sich „Treppen" (siehe Fig. 97 nach M. HEIDENHAIN). Die von den Schaltstücken begrenzten Stücke sind bald lang, bald kurz, bald breit, bald schmal und oft mit allerhand Fortsätzen und Anhängen versehen. Die zwischen den Schaltstücken befindlichen Segmente sind keinesfalls als Zellen zu bezeichnen. In der Längsrichtung gehen häufig neben den eingeschobenen, nicht durchgehenden Schaltstückplatten breite Fibrillenzüge kontinuierlich von einem „Segment" in das andere: es findet eine kontinuierliche Verbindung von Muskelfasern statt — ebenso wie auch in der Querrichtung häufig ein vollständiger Konflux von benachbarten Fasern zu beobachten ist. Die Muskelfasern bilden also tatsächlich ein kontinuierliches Netzwerk. Diese Konstatierung ist sehr wichtig für die Begründung der „myogenen" Lehre der Herztätigkeit, da durch sie einem der Hauptsätze dieser Lehre, daß ein an einer beliebigen Stelle automatisch entstandener oder künstlich hervorgerufener Reiz auf muskulärem Wege allseitig fortgepflanzt wird, eine sichere anatomische Stütze gegeben wird.

Der normale automatische Reiz des Herzschlages beginnt, wie jetzt allgemein angenommen wird, an dem „Venenende" des Herzens, d. h. an der Einmündungsstelle der großen Venen in den (bezw. die) Vorhöfe. Nach der myogenen Theorie, die eine Reizleitung auf nervösem Wege ausschließt, pflanzt sich der Reiz vom Venenende zum Vorhof*), vom Vorhof zum Ventrikel auf muskulärem Wege fort. Die myogene Theorie muß also die muskuläre Verbindung der verschiedenen Herzabteilungen fordern: sie steht und fällt geradezu mit dem Nachweis des muskulären Zusammenhanges insbesondere zwischen Vorhof und Ventrikel. Bei den niedersten Wirbeltieren, den Fischen, bildet tatsächlich der ganze Herzschlauch vom Venenende bis zum Bulbus arteriosus eine

*) Das Mündungsgebiet der Venae cavae in den rechten Vorhof ist beim Frosch als Sinus venosus durch eine flache Furche von dem übrigen Vorhofsgebiet abgegrenzt; bei den Säugetieren ist eine solche Abgrenzung des „Venenendes" nicht vorhanden.

fortlaufende Muskelmasse. Wie steht es aber mit dem Herzen der höheren Wirbeltiere, insbesondere mit dem der Säugetiere? Hier schiebt sich ja zwischen Vorhof und Herzkammer das aus straffem Bindegewebe bestehende Septum atrioventriculare ein. DONDERS hatte gelehrt, daß die Scheidung der Muskelmasse von Vorhof und Ventrikel durch dieses Septum eine vollständige sei. Ist diese Lehre, der bis in die letzte Zeit gehuldigt wurde, richtig? oder findet dennoch an bestimmten Stellen eine Verbindung durch vom Atrium zum Ventrikel durchgehende Muskelbündel statt? Diese Frage ist offenbar von allergrößter Wichtigkeit. Sie kann nur durch sorgfältige, exakte Beobachtungen gelöst werden. Solche liegen nun — wenn auch nur in beschränkter Zahl — vor.

Im Jahre 1883 wies GASKELL[3]) nach, daß am Herzen der Schildkröte ein Zusammenhang zwischen der Muskulatur des Vorhofes und des Ventrikels und ebenso zwischen derjenigen des Sinus und des Vorhofs bestehe. Er fand an den Annuli fibrosi zirkulär verlaufende Muskelfasern, an welche sich Fasern vom Vorhof und vom Ventrikel unmittelbar ansetzten.

HIS jun. beschrieb 1893 in seiner ausgezeichneten Arbeit „Über die Tätigkeit des embryonalen Herzens und seine Bedeutung für die Lehre der Herzbewegung beim Erwachsenen"*) eine muskuläre Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel des Säugetieres durch ein besonderes Muskelbündel. „Dies Muskelbündel entspringt von der Hinterwand des rechten Vorhofes, nahe der Vorhofscheidewand, in der Atrioventrikularfurche, legt sich der oberen Kante des Kammerscheidewandmuskels unter mehrfachem Faseraustausch an, zieht auf demselben nach vorn, bis es nahe der Aorta sich in einen rechten und einen linken Schenkel gabelt, welch letzterer in der Basis des Aortenzipfels der Mitralis endigt." Diese Schilderung wird durch zwei, leider unübersichtliche Abbildungen unterstützt.

Im gleichen Jahre wie HIS veröffentlichte ein englischer Autor, STANLEY KENT[16]), sorgfältige Untersuchungen über den muskulären Zusammenhang zwischen Vorhof und Ventrikel. ST. KENT untersuchte zunächst die Verhältnisse bei der neugeborenen Ratte. Hier fand er die Verhältnisse ganz analog wie beim Frosch. „Anstatt daß die zum Atrium zugehörigen Muskelbündel von denen des Ventrikels scharf geschieden wären, ist gerade das Gegenteil der Fall, indem die Fasern an der Atrioventrikulargrenze kontinuierlich als ein Strang von beträchtlicher Dicke vom Atrium zum Ventrikel verlaufen." Beim erwachsenen Tier nimmt das Bindegewebe beträchtlich zu, das Muskelgewebe ab. Immerhin besteht auch bei der erwachsenen Ratte muskuläre Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel, so „zwischen der äußeren (linken) Wand des linken Ventrikels und dem linken Vorhof, zwischen dem Septum ventriculorum und dem Atrium und zwischen der rechten Wand des rechten Ventrikels und dem rechten Vorhof". Ähnliche Verbindungen fand ST. KENT an den Herzabteilungen des neugeborenen Kaninchens. Auch bei erwachsenen Exemplaren aller untersuchten Tierarten (Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen, Hunde, Igel, Affen) fand ST. KENT muskuläre Verbindungen zwischen Vorhof und Ventrikel, aber es bestanden große Unterschiede in der Vollkommenheit dieser Verbindung, in der Zahl der verbindenden Fasern und in der Art ihrer Verknüpfung. Bei Affen z. B. ist der fibröse Ring

*) Abhandl. d. Sächs. Ges. d. Wiss. 1893, math. physik. Klasse, Bd. 19, S. 1.

zwischen Vorhof und Ventrikel sehr stark entwickelt, und nur mit Mühe können Stellen muskulärer Verbindung gefunden werden. Hier findet aber nach ST. KENT noch eine zweite Art von Verbindung statt, nämlich durch einzelne, verzweigte Muskelzellen, die mitten im Bindegewebe des Annulus fibrosus liegen und ein vollständiges Netzwerk bilden, das sich vom Ventrikel bis zum Vorhof erstreckt (siehe auch weiter unten).

In neuester Zeit ist unter der Leitung von SPALTEHOLZ eine Arbeit von RETZER[17]) erschienen, die sorgfältige Untersuchungen und ausgezeichnete Abbildungen über die muskuläre Verbindung von Vorhof und Ventrikel bringt. RETZER hat mit aller Sicherheit ein Vorhof und Ventrikel verbindendes „Atrioventrikularbündel“ nachgewiesen, und zwar bei kleineren Herzen mikroskopisch, durch distinkte Färbung*), an großen Herzen (inkl. Mensch) durch makroskopische Präparation am frischen bezw. mazerierten Herzen**). Der makroskopische Nachweis erscheint besonders wichtig. — Mikroskopisch (an Schnitten senkrecht durch die Atrioventrikulargrenze, parallel zur Herzachse) fand RETZER das Atrioventrikularbündel — in einem mittleren Serienschnitt — am oberen Ende des Septum ventriculorum, direkt unterhalb der Pars membranacea septi. Von hier läßt sich — in Serienschnitten — das Bündel nach hinten in den Vorhof verfolgen. Das umgebende Bindegewebe wird dabei allmählich spärlicher; schließlich verschwindet dieses Bindegewebe ganz, und das Bündel ist nicht mehr von der anderen (Vorhofs-) Muskulatur abzugrenzen. Auch nach vorn (nach dem Ventrikel zu) kann man das Bündel verfolgen. Manchmal reitet das Bündel auf dem Ventrikelseptum, gabelt sich in einen rechten und einen linken Zug und vereinigt sich dann, wie am Vorhof, allmählich mit der Kammermuskulatur. An anderen Präparaten verläuft das Bündel links, bleibt eine ziemliche Strecke abgekapselt, worauf eine Faser nach der anderen in die Ventrikelmuskulatur übergeht. RETZER fand das Atrioventrikularbündel mikroskopisch an zwei Ratten (einen Monat alt), einem Kätzchen (fünf Tage alt), einem ausgewachsenen Kaninchen, einem alten Hunde. Andere, wohl abgegrenzte Verbindungsbündel sind nach RETZER in der Atrioventrikularfurche nicht vorhanden; daß auch noch einzelne Fasern oder kleine unbestimmte Faserzüge eine entsprechende Verbindung herstellen, ist nach RETZER möglich, aber schwer sicher zu erweisen. — Am Menschenherzen beschreibt RETZER das Atrioventrikularbündel folgendermaßen: Es liegt, von links aus gesehen, direkt oberhalb des Septum ventriculorum und unterhalb der Pars membranacea septi atrioventriculorum. Zuweilen sieht man das Bündel durchschimmern, wenn man das Septum gegen das Licht hält. Nach vorn kann man das Bündel in die Ventrikelmuskulatur, mit welcher es sich innig vereint, verfolgen. Von der rechten Herzhälfte aus gesehen, liegt das Bündel nicht frei zutage, da es vom medialen Zipfel der Trikuspidalklappe bedeckt ist. Man schneide den Klappenzipfel an seinem Ursprung von der Pars membranacea ab; dann entferne man vorsichtig das Endokard des Vorhofes vom hinteren Teil des Septums aus nach vorn bis auf die Pars

*) Vorfärbung der Paraffinschnitte mit Erythrosin, Entfernung der überschüssigen Farbe durch Löschpapier, 2 Minuten (oder länger) Beizen mit 10% Phosphormolybdänsäure, Eintauchen in Leitungswasser, sofortiges Färben mit MALLORYS Anilinblau, Eintauchen in Wasser, Differenzieren in 95% Alkohol (in einer PETRIschale), rasches Entwässern in 100% Alkohol, Xylol, Balsam: die Muskelfasern erscheinen leuchtendrot, das Bindegewebe (und die Kerne) blau.

**) Mazeration in 2 Teilen Wasser, 2 Teilen Glyzerin, 1 Teil konz. Salpetersäure, mehrere Tage lang.

membranacea: dann hat man den hinteren Abschnitt des Atrioventrikularbündels vor sich. Nach vollständiger Wegnahme der Pars membranacea kann man das Atrioventrikularbündel von der Stelle aus, bis zu welcher man es bei der Betrachtung von links her verfolgen kann, über dem Ventrikelseptum nach hinten ziehen sehen. Hier lockert es sich auf; die Fasern teilen sich, und das Bündel scheint sich zu gabeln. Ein Teil geht an die oberflächlichen Fasern der Klappenmuskulatur, die vom Vorhof herabziehen, und ein anderer Teil in die Muskulatur des Vorhofes selbst. — Kurz gesagt, verläuft also das Atrioventrikularbündel (das beim erwachsenen Menschen ca. 18 mm lang, 2,5 mm breit und 1,5 mm dick ist) in der Scheidewand vom linken Ventrikel aus etwa 10 mm unterhalb der Valvula semilunaris posterior aortae nach hinten, zieht in einem schlanken Bogen unmittelbar über den oberen Rand des Septum musculare hinweg und verteilt sich mit seinen Fasern in die rechte Vorhofs- und Vorhofsklappenmuskulatur.

Auch im ENGELMANNschen Institut ist in neuester Zeit die Frage nach der muskulären Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel eingehend studiert worden, nämlich von BRÄUNING[18]), der über die Resultate seiner Untersuchungen folgende vorläufige Mitteilung bringt*):

„Das muskulöse Septum atriorum ist von dem muskulösen Septum ventriculorum durch einen Zug derben Bindegewebes, an dem die vom Septum entspringenden Segel der Mitralis und Tricuspidalis befestigt sind, getrennt. Aber dieses Bindegewebe dient einem Muskelbündel als Scheide, das vom Septum atriorum zum Septum ventriculorum verläuft. Dieses Muskelbündel findet sich ganz konstant bei allen untersuchten Säugetierherzen und zeigt überall annähernd den gleichen Verlauf. Ich habe es bei Maus und Ratte, beim Löwen, bei zwei Affen und schließlich auch beim Menschen gefunden. Das besagte Muskelbündel ist ein Teil des Limbus VIEUSSENII — jener den unteren Rand der Fossa ovalis und den untersten Teil des Septum atriorum bildenden Muskelmasse. Es bildet in den hinteren Abschnitten des Septum cordis den untersten Teil der rechten Seite des Limbus und grenzt also hier unmittelbar an das Atrium und Ventrikelmuskulatur im Septum trennende Bindegewebe an. Es ist daselbst von der übrigen Muskulatur der Vorhofscheidewand durchaus nicht unterschieden oder getrennt. Weiter nach vorn sondert es sich von der Vorhofmuskulatur, indem es sich mehr und mehr in das Bindegewebe hinein vorwölbt und beiderseits von Fortsätzen desselben umgriffen wird; schließlich im vordersten Teil des Septums, unmittelbar hinter dem Ursprung der Aorta, ist das Bündel vollkommen vom Bindegewebe der Atrioventrikulargrenze umschlossen. In demselben verläuft es jetzt nach vorn und links, unterhalb des Aortenursprungs, über die obere Kante des muskulösen Septum ventriculorum hinweg. An dessen linker Seite teilt es sich zuweilen (Menschenherz) in zwei Abschnitte, von denen der obere alsbald sich in dem obersten Teil des Septum ventriculorum unmittelbar unter dem Endokard des linken Ventrikels flächenhaft ausbreitet, während seine Fasern aus der horizontalen in die senkrechte — nach der Herzspitze hinweisende — Richtung umbiegen. Bei der Mehrzahl der untersuchten Herzen zeigt das ganze Bündel ein solches Verhalten, wie es eben für dessen unteren Teil geschildert wurde, und die Teilung in zwei Abschnitte fehlt. Die Ausbreitung des ganzen Atrioventrikularbündels oder eines Teiles von ihm ist an der linken Seite

*) Berliner klinische Wochenschrift, 1904, No. 38.

des Septum ventriculorum noch weit nach vorn und unten zu verfolgen und durch eine dünne Lage lockeren Bindegewebes von der übrigen Muskulatur der Kammerscheidewand getrennt. Aber stellenweise fehlt dieses Bindegewebe auch vollständig, und die Ventrikelmuskulatur und die Muskulatur des Atrioventrikularbündels treten dann in unmittelbaren Kontakt, und an vielen Orten beobachtet man auch ein direktes Übergehen der Fasern des Bündels in die Muskulatur des Septum ventriculorum. (Bei einem vierjährigen Kinde hatte der ovale Querschnitt des Atrioventrikularbündels einen größten Durchmesser von ca. 1 mm.) Bezüglich der feineren histologischen Struktur des Atrioventrikularbündels ist es nicht gelungen, irgendwelche Abweichungen seiner Muskelelemente von den gewöhnlichen Herzmuskelzellen nachzuweisen" (vergl. weiter unten).

Nach diesen letzten, exakte Beobachtungen bringenden Arbeiten existiert tatsächlich eine muskuläre Verbindung zwischen Atrium und Ventrikel auch beim Säugetier. Somit ist die Möglichkeit der Fortpflanzung der Erregung durch das Herz auf muskulärem Wege gegeben.

Nun läuft aber beim Herzen nicht etwa wie bei einem glattmuskeligen Organ eine fortschreitende Welle mit annähernd gleicher Geschwindigkeit vom venösen zum arteriellen Ende. Vielmehr sehen wir die Kontraktionswelle (beim Frosch z. B.) am Sinus venosus beginnen, kurz Halt machen, dann rasch über die Atrien fortschreiten, hierauf wiederum eine Pause machen und schließlich den Ventrikel ergreifen, während gleichzeitig der Vorhof erschlafft. Die Aufeinanderfolge von Kontraktionen in den verschiedenen Muskelgebieten des Herzens ist ohne weiteres verständlich, wenn wir, der neurogenen Lehre folgend, ein nervöses Zentrum im Herzen annehmen, von dem aus die Bewegungen in den verschiedenen Herzabteilungen beherrscht werden. (Wir brauchen ja nur an den Schluckakt zu denken, bei dem, von einem nervösen Zentralgebiet aus in die Wege geleitet, eine Reihe von Kontraktionen verschiedener Muskelgruppen in bestimmter Aufeinanderfolge sich abwickelt.) Die myogene Theorie muß, um die Zäsur in der Kontraktionswelle zwischen Atrium und Ventrikel zu erklären, eine Hilfshypothese machen: sie nimmt an, daß die Kontraktion (die nach ihr in den Muskelzellen des Sinus venosus ihren Ursprung nimmt und auf rein muskulärem Wege fortschreitet) zwischen Sinus venosus und Atrium und zwischen Atrium und Ventrikel eine Verlangsamung erleidet, weil an den genannten Stellen Muskelzellen von anderem Bau als in den übrigen Herzabteilungen vorhanden seien. Diese Muskelzellen, von Gaskell Blockzellen genannt, sollen gewissermaßen dem embryonalen Typus der Muskelzellen sich nähern, reicher an Sarkoplasma und ärmer an fibrillärer Substanz sein, und dies eigentümliche Verhalten soll die Verlangsamung der Reizleitung erklären. Es hat nun immer etwas Mißliches, zur Stützung einer Hypothese zu einer Hilfshypothese greifen zu müssen. Vor allem aber wird es sich darum handeln, ob denn tatsächlich solche Unterschiede im mikroskopischen Bau an den sogenannten Blockzellen vorhanden sind. Die Vertreter der myogenen Theorie haben das dringendste Interesse, diese Unterschiede aufzudecken, damit man ihnen nicht nachsagen kann, die Unterschiede werden eben supponiert, weil die myogene Theorie sie erfordert. Es finden sich nun mehrfach Angaben, daß solche Unterschiede bestehen. So schreibt Engelmann in seinem lichtvollen Aufsatz „Myogene Theorie

und Innervation des Herzens"*): „Es differieren die Blockfasern histologisch merklich von den Muskelfasern der Kammer und Vorkammern, und zwar nähern sie sich in ihrem Bau mehr den glatten und den Muskelfasern des embryonalen Herzens." — In dem Aufsatz „Physiologie générale du coeur"**) sprechen FANO und BOTTAZZI mehrfach von den „eigentümlich gestalteten Blockfasern". „Die Ursache der Verzögerung in der muskulären Reizleitung zwischen Sinus venosus und Vorhof und zwischen Vorhof und Ventrikel findet sich in der Gegenwart von Muskelelementen von embryonalem Typus, d. h. weniger differenzierten, an Sarkoplasma reicheren Zellen". Genaue sachliche Schilderungen des mikroskopischen Baues der „Blockzellen", der Verbindungsfasern zwischen Atrium und Ventrikel, in Originalarbeiten finden sich nur an sehr wenigen Stellen. ENGELMANN schreibt in seiner Arbeit: „Über reziproke und irreziproke Reizleitung, mit besonderer Beziehung auf das Herz"***): „Im Herzen haben wir es bei der Leitung der motorischen Erregung von Vorkammer auf Kammer, bezüglich umgekehrt, mit einer Kette von wenigstens drei, morphologisch wie physiologisch verschiedenen Arten von Muskelzellen zu tun; erstens mit den Muskeln der Atrien, welche (beim Frosch) aus schlankeren, weniger verästelten Zellen bestehen und schneller zucken als die der Kammer; zweitens aus den sogenannten Blockfasern, welche die Verbindung zwischen Vorkammer und Kammermuskulatur bilden und von GASKELL und STANLEY KENT in ihren, denen embryonaler Muskelzellen ähnlichen Eigentümlichkeiten näher beschrieben sind; drittens die gewöhnlichen Kammermuskeln." — „Außerdem bestehen auch nachweisbare Unterschiede zwischen den Muskelzellen der Kammerspitze und Kammerbasis, wohl auch zwischen denen der rechten nnd linken Kammer, bezüglich Kammerhälfte, wie zwischen denen des rechten und linken Atriums. Durch Isolierung mittels des WEISMANNschen Verfahrens (33 % Kalilauge) kann man sich leicht vom Bestehen typischer morphologischer Unterschiede der Zellen der verschiedenen Herzabteilungen überzeugen."

Es bleiben schließlich als Originalschilderungen nur die von GASKELL[192]) und von STANLEY KENT[16]) übrig. GASKELL schildert die Verhältnisse bei der Schildkröte folgendermaßen****):

„All the muscle fibres (of the heart of the tortoise) are to a greater or less extent transversely striated; but the prominence of this striation varies considerably. Similarly the thickness of the fibre, the extent of parallelism of its edges, the size of the nucleus in relation to the size of the fibre, and therefore the extent of crowding of the nuclei in any strip, all present differences in different parts of the heart. The greatest contrast is seen, when the muscular fibres of the ground layer in the sinus are teazed out and compared with the muscle fibres of the spongy tissue of the ventricle. The sinus muscle fibre is thin and delicate, tapering somewhat at both ends, with a large central oval nucleus, which causes a distinct bulging of the fibre; the substance of the fibre shows a striation, which is decidedly indistinct, presenting often a granular rather than a distinct banded appearance. On the other hand the ventricular muscle fibre is boldly and strongly striated; it is much thicker than that of the

*) Deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts, Lief. 104.

**) In Dictionnaire de Physiologie, Tome 4, p. 178 (Article „Coeur").

***) PFLÜGERS Archiv, Bd. 61, S. 279 f.

****) Ich gebe die Schilderung in extenso wieder, weil eben genaue Beschreibungen der einschlägigen Verhältnisse so selten sind.

sinus: its edges are parallel and the thin elongated nucleus is small in comparison to the size of the fibre. The muscle fibres of the reticulated tissue of the auricle are not so large or so coarsely striated as those of the ventricle, though larger and much more distinctly striated than the sinus muscle fibres. Their edges also are more parallel than in the fibres of the sinus. The muscular ring forming the junction of the auricles and ventricle, and to a certain extent the whole junction wall joining the two auricles are composed of muscle fibres with a structure intermediate between the sinus and the auricle muscles. The nuclei are large, conspicuous on section both in size and number, the striation is not so well marked as in the bulged portion of the auricles, and the fibres are thin and delicate with somewhat parallel edges."

STANLEY KENT beschreibt (s. oben S. 653) bei dem Warmblüter (Affe, Ratte etc.) ein in dem Bindegewebe der Atrioventrikularfurche eingebettetes Netzwerk von Muskelzellen, das die Muskulatur von Atrien und Ventrikel verbindet: also unsere „Blockzellen". Er schildert diese Zellen als „cells which whilst certainly not belonging to the connective tissue, yet differ very markedly from the muscle fibres in the immediate neighboorhood. These cells are usually spindle shaped, nucleated, granular and often transversely striated and are obviously a form of muscular tissue intermediate between ordinary cardiac tissue and plain or non striated muscle".

Der Nichtvoreingenommene wird gestehen, daß die aufgeführten Beobachtungen doch wohl zu dürftig sind, um auf denselben die „Lehre von den Blockfasern" aufzubauen, d. h. von quergestreiften Herzmuskelfasern, die bezüglich der Reizleitung sich ganz anders verhalten sollen, als die Muskelfasern der anderen Herzabteilungen. Es soll hier durchaus nicht die Möglichkeit geleugnet werden, daß es nicht wirklich solche Blockfasern mit der supponierten Eigenschaft geben könne, selbst wenn diese Blockfasern tatsächlich gar keine morphologischen Unterschiede den übrigen Muskelfasern gegenüber zeigten; es soll nur betont werden, daß es nicht angängig ist, auf so vereinzelte, dürftige Notizen hin die Existenz und die Eigenschaften der „Blockfasern" als etwas Gesichertes, Unbestreitbares hinzustellen.

Die Anordnung der Muskelfasern im Herzen des Säugers (bezw. des Menschen) ist eine sehr eigentümliche. Ich folge im nachstehenden im wesentlichen der Darstellung von TIGERSTEDT*), die wiederum in der Hauptsache auf der ausgezeichneten, mit schönen Tafeln ausgestatteten Arbeit von KREHL: „Beiträge zur Kenntnis der Füllung und Entleerung des Herzens"**) beruht.

Jedes Stückchen Kammer, insofern es nur eine ganze Wanddicke darstellt, zeigt beim Zerklüften an der äußeren Fläche eine Faserung, welche mit der der inneren Fläche in sich kreuzender Richtung geht; zwischen diesen beiden Faserungen liegen alle Übergänge einer Richtung in die andere eingeschlossen, wobei jedoch zu bemerken ist, daß einzelne Übergangsstufen fehlen können, während die steile Kreuzung der Fasern

*) TIGERSTEDT, Die Physiologie des Kreislaufes. S. 65 ff.
**) Abhandlungen der Kgl. Sächs. Gesellschaft der Wissenschaften, 1891, math. physik. Klasse, Bd. 18, S. 339.

der Grenzfläche vorhanden ist, sowie daß der Übergang von der einen Richtung in die andere nicht immer bis zur Endstufe gelangt. — Von den beiden Kammern besitzt die linke eine viel stärkere Muskulatur als die rechte, was mit der viel stärkeren von jener zu leistenden Arbeit zusammenhängt. In der Tat ist die Außenwand der rechten Kammer zum großen Teil aus Fasern gebildet, welche von der linken kommen. Die rechte Kammer stellt also gewissermaßen eine in der rechten Wand der linken Kammer gebildete Spalte dar (s. Fig. 98).

Fig. 98. Querschnitt durch ein kontrahiertes menschliches Herz an der Grenze von mittlerem und unterem Drittel — nach KREHL.

Fig. 99. Mittelschicht des linken Ventrikels eines Menschenherzens — nach KREHL.

Linke Kammer. Von den fibrotendinösen Ringen an der Kammerbasis und von der muskulösen Seite der Aortenwurzel gehen oberflächliche Muskelfasern ab, welche in schiefer Richtung längs der Kammern laufen und, an der Spitze des Herzens angelangt, zum größten Teil in die Wirbel der linken Kammer gehen; nur die Fasern, welche dem hintersten Teile des Ringes entspringen, werden zu äußeren Fasern der rechten Kammer. Die zum Herzwirbel gehörigen Fasern biegen in das Innere der linken Kammer um, laufen als innerste Schichten fast senkrecht nach oben, wo sie entweder in Papillarmuskeln und Chordae tendineae oder am Atrioventrikularring inserieren. Die in dieser Weise gebildeten äußeren und inneren Lagen sind durch eine zwischenliegende Lage voneinander getrennt. Wenn man die inneren und äußeren Fasern der linken Kammer (an einem durch Einlegen in Salpetersäure mazerierten und nachher gequollenen Herzen) von ihren Ursprüngen an der Kammerbasis losschneidet, so kann man sie von den mittleren Schichten, die im allgemeinen horizontal verlaufen, ohne größere Mühe trennen. Man hat dann diese letzteren in Gestalt eines Muskelkegels vor sich (s. Fig. 99), welcher eine obere und eine untere Öffnung zeigt: diese ist kleiner als jene und stellt den Ort dar, an dem die äußeren Kammerschichten in die inneren umwenden. — Die Muskelfasern des Mittelstückes laufen außen vorn, von rechts oben nach links unten, doch wenig steil, an der Seite und hinten unten in entsprechender Richtung; auf der Innenseite gerade umgekehrt, also z. B. an der seitlichen Wand innen von hinten oben nach vorn unten. Auf der Außenfläche der Scheidewand gehen sie in derselben Richtung, an der linken Kammerfläche der Scheidewand umgekehrt. Die Fasern des Mittelstückes stellen somit Schlingen dar, welche zu ihrem Ausgangspunkt

zurückkehren, weil sie nicht sehnig enden. In ihrem Verlauf biegen sie teils ein-, teils zweimal um. — Außer den der linken Kammer eigenen Fasern kommen auch solche vor, welche den beiden Kammern angehören. Die oberflächlichen Fasern der rechten Kammer stehen mit der linken Kammer und ihren Papillarmuskeln in Verbindung; auch deren tiefere Fasern hängen zum größten Teil mit denen der linken Kammer zusammen. Die hinteren gehen durch die Scheidewand nach der vorderen Wand der linken Kammer, die vorderen verlaufen, sich mit den obengenannten kreuzend, nach der hinteren Wand der linken Kammer, während eine Lage von Fasern, welche zum größten Teil der äußeren Wand der rechten Kammer entstammen, in den unteren Teil der Scheidewand eintritt und dort nach oben geht. Endlich geht eine nicht unbeträchtliche Zahl von Fasern um die Kammern herum, ohne an der Bildung der Scheidewand teilzunehmen.

Rechte Kammer. Man hat einen Einströmungs- und einen Ausströmungsteil zu unterscheiden. Ersterer hat die Form einer Tasche und ist medial begrenzt von der Scheidewand, lateral von der bogenförmig gekrümmten Außenwand der rechten Kammer. Der Ausströmungsteil setzt sich röhrenförmig an das vordere Ende der Tasche an; beide Abschnitte sind voneinander durch charakteristische stark vorspringende Muskelwülste getrennt, die ein Polster für die Pulmonalklappen bilden und das Ostium arteriosum des rechten Ventrikels spaltförmig verengern. — Die Außenwand des taschenförmigen Teils besteht aus zwei Schichten, einer äußeren, kontinuierlichen, dünnen und einer inneren, netzförmig angeordneten, dickeren.

Die zarte Außenschicht ist zum größten Teil aus Fasern gebildet, welche von der linken Kammer kommen; sie laufen im wesentlichen von links hinten oben nach rechts vorn unten und gehen zum größten Teil in den besonderen Wirbel der rechten Kammer, welcher kleiner als der der linken ist, über. Die innere Schicht der Außenwand des taschenförmigen Teiles wird fast ganz von kurzen Fasern gebildet, die ihrem Verlauf nach der Tasche allein angehören. Sie entspringen am oberen Rand der Scheidewand und gehen zunächst senkrecht nach abwärts. In verschiedener Höhe wenden sie sich nach dem Lumen der rechten Kammer, durchziehen dieses in wechselnden Höhen und steigen in getrennten Balken teils als Trabekeln, teils als Papillarmuskeln in die Höhe, um sich entweder mittels Sehnenfäden am Segel oder mit kurzen Sehnen am Atrioventrikularring anzusetzen. Auch die Außenwand des Conus arteriosus läßt zwei Schichten erkennen, eine innere für ihn längsverlaufende und eine äußere Ringschicht. Die äußeren Querschichten entspringen von der Scheidewand an der Stelle, wo sie zugleich Aortenwand wird. Die Fasern schlagen sich um den Conus herum und gehen teils in die Außenschichten der linken Kammer, teils in die Scheidewand, teils bleiben sie auf den Conus beschränkt und setzen sich an verschiedenen Stellen des Lungenarterienrandes an.

Die Muskulatur der Vorhöfe*) zeigt im allgemeinen eine Anordnung in zwei Schichten: eine äußere, transversale, die sich kontinuierlich über beide Vorhöfe fort erstreckt, und eine innere, longitudinale. Die äußeren Fasern lassen sich von den einmündenden Venenstämmen aus auf die vordere und hintere Wand hin verfolgen. Die inneren Fasern sind besonders dort reichlich hervortretend, wo sie sich senkrecht an die Faser-

*) Vgl. LANDOIS, Lehrbuch der Physiologie. 10. Aufl., S. 82.

ringe ansetzen, doch sind sie namentlich in der vorderen Wand der Vorhöfe nicht kontinuierlich angeordnet. An dem Septum der Vorhöfe ist besonders der ringförmige Muskelfaserzug hervortretend, welcher die Fossa ovalis umgibt. An den Einmündungsstellen der Venen finden sich zirkuläre Faserzüge; am wenigsten ausgeprägt finden sich letztere an der Vena cava inferior, stark und bis zu 2,5 cm aufwärts reichend, an der Vena cava superior. An den Einmündungsstellen der vier Lungenvenen erstrecken sich beim Menschen und einigen Säugern quergestreifte Muskelfasern auf die Lungenvenen bis an den Hilus der Lungen mit inneren Ring- und äußeren Längsfasern, bei anderen (Affe, Ratte) sogar bis in die Lunge hinein; ja bei manchen Säugern (Maus, Fledermaus) gehen die Fasern so weit in die Lungen hinein, daß bei kleinen Venen die ganze Wand fast nur aus quergestreiften Muskelfasern gebildet ist.

Das Herzgewicht beträgt im Mittel bei Neugeborenen 20,6 g, mit 17 Jahren 233,7 g, im reifen Mannesalter 303 g. Beim Weibe ist das Gewicht um ca. 40 g kleiner. Die Länge des ausgewachsenen Herzens beträgt durchschnittlich 19 cm, die Breite 19,7 cm, die Dicke 3,6 cm; die Dicke der rechten Kammerwand 2—3 mm, die Dicke der linken Kammerwand 7—8 mm. — Der Umfang der Aorta ascendens beträgt beim Neugeborenen 20 mm, beim Erwachsenen 68 mm; derjenige der Pulmonalis 23 und 65 mm. Oberhalb der Bifurkation beträgt der Umfang der Aorta beim Erwachsenen 32 mm.

Ein Punkt, der zur Zeit noch durchaus nicht vollkommen klargelegt ist, ist die Verbreitung von Nervenelementen, insbesondere von Ganglienzellen im Herzen.

Das Herz enthält ungemein zahlreiche nervöse Elemente. Die von außen zu dem Herzen tretenden Herznerven entstammen dem Vagus und dem Sympathicus. Vom Vagus stammen die den Herzschlag hemmenden, vom Sympathicus die beschleunigenden und verstärkenden Fasern. Die von diesen Nerven herkommenden Zweige bilden vor und hinter dem Aortenbogen ein Geflecht, Plexus cardiacus, welches öfter ein größeres Ganglion, Ganglion cardiacum inferius, enthält. Die Nervenzweige treten als schwächerer Plexus coronarius dexter und stärkerer Plexus coronarius sinister an der Aorta und Pulmonalis zum Herzen und ziehen von der Kranzfurche, zum Teil mit den Gefäßen, einerseits zu den Vorhöfen, anderseits zu den Kammern, und zwar an den letzteren die Verästelungen der Kranzarterien vielfach kreuzend, gegen die Herzspitze. Seitenzweige senken sich an verschiedenen Orten, zum Teil schon in der Kranzfurche, in das Muskelfleisch ein und bilden in Endo- wie Epikard wie im Myokard feinere Geflechte, aus welchen erst die (sensiblen und motorischen) Endapparate hervorgehen. Die Herznerven sind zum größten Teile marklose, zum kleineren größere und feinere markhaltige Fasern. — Die vom Nervus vagus stammenden Nervenfasern endigen nach den jetzt geltenden Anschauungen im Herzen an Ganglienzellen, von denen aus Fortsätze in das die Muskelzellen eng umspinnende feine Fasernetz übergehen. In die Sympathicusfasern sind im Herzen selbst keine Ganglienzellen eingeschaltet, wohl aber vor dem Herzen (Ganglion stellatum, Ganglion cardiacum inferius). Es würden also in der Herzwand nach Langleys praktischer Terminologie nur postganglionäre efferente Sympathicusfasern, dagegen sowohl präganglionäre als post-

ganglionäre Vagusfasern vorhanden sein. Ganglienzellen afferenter, zentripetaler Funktion leugnet LANGLEY im Gegensatz zu anderen Autoren. Dagegen entspringen im Herzen bekanntlich zentripetale, sensible Fasern: die Ursprungsfasern des Nervus depressor, sowie sensible im Vagus verlaufende Fasern.

Wir finden also im Herzen Ganglienzellen, Nervenfasern und Endapparate. Die Endapparate sind zum Teil sensible, zum Teil motorische. Sensible Endapparate finden sich sowohl im Endocardium wie im Epicardium sowie im intermuskulären Bindegewebe und an den Blutgefäßen. Die sensiblen Endapparate*) (s. Fig. 100) haben große









Fig. 100. Sensible Endapparate im Epikard — nach DOGIEL. Methylenblaupräparat. *A* (Vergr. ca. 400) *a* markhaltige Nervenfasern, *b* marklose Nervenfasern, *c* Endverzweigungen, *r* RANVIERsche Schnürringe. — *B* (Vergr. ca. 600) *b* marklose Nervenfaser, *c* Endverzweigung, *d* sternförmige Zellen in der Endverzweigung.

Ähnlichkeit mit den an Sehnen und Faszien bekannten. Markhaltige Nervenfasern, welche aus Geflechten abzweigen, die sowohl im Epicardium wie im Endocardium überall vorhanden sind, lösen sich nach Verlust der Markscheide in ein Gewirre von vielfach verästelten feinen Fäden auf, deren Enden blattartige Verbreiterungen zeigen innerhalb einer rundlichen oder länglichen Platte, welche von körniger Beschaffenheit und von spärlichen ästigen Zellen mit ovalen Zellkernen durchsetzt ist. Die sensiblen Nervenendigungen des Herzens stammen vom Vagus bezw. Depressor: nach Durchschneidung von Nervus vagus und Nervus depressor (bei der Katze)

*) Das Folgende nach KÖLLIKER-V. EBNER, Handbuch der Gewebelehre. III. Bd., S. 626 ff.

konnte SMIRNOW [24]) keine sensiblen Nervenendigungen mehr nachweisen. — Motorische Endapparate stammen teils vom Vagus (bezw. von den in den Vagusverlauf im Herzen eingeschalteten Ganglienzellen), teils vom Sympathicus (postganglionäre Fasern). L. GERLACH [25]) unterscheidet in den dickeren Schichten des Myokards ein Grundgeflecht, das in den stärkeren Bindegewebssepten liegt und aus größeren Nervenbündeln besteht, ein perimuskuläres Geflecht, das aus feineren marklosen Fasern besteht und, namentlich an den Knotenpunkten, einscheidende Bindegewebszellen erkennen läßt, und endlich ein feinstes, intramuskuläres Geflecht, das aus zarten, zum Teil varikösen Fäserchen besteht. Dieses feinste Geflecht umspinnt äußerst dicht allseitig die Muskelfasern, bis in die Herzspitze hinein (HEYMANS und DEMOOR [26])). Nach der einen Meinung sind die von verschiedenen Nervenfasern abstammenden Endfäserchen nur dicht durch einander geflochten, nach HEYMANS und DEMOOR u. a. bilden sie ein wahres Netzwerk, indem Endfäserchen des einen Faserstammes in solche eines Nachbarstammes direkt übergehen. Von diesem Geflecht bezw. Netzwerk aus legen sich als Endapparate variköse Fäserchen mit einfachen, etwas verdickten Enden an die Muskelfasern an (s. Fig. 101).

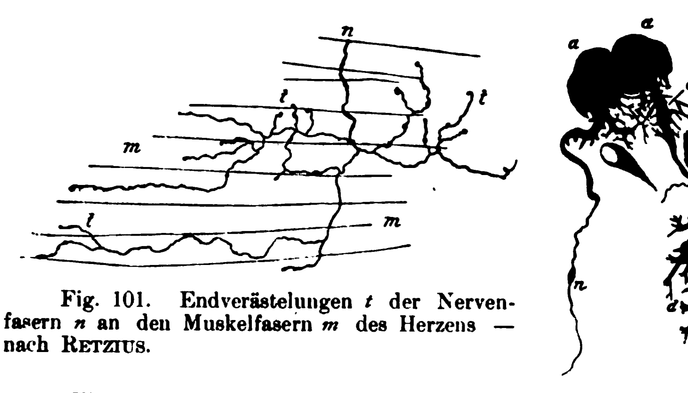


Fig. 101. Endverästelungen *t* der Nervenfasern *n* an den Muskelfasern *m* des Herzens — nach RETZIUS.

Fig. 102 A. Ganglienzellen des Herzens, I Typus — nach DOGIEL. Vergr. ca. 400. *a* Körper, *d* Dendriten, *n* Neuraxonen der Ganglienzellen.

Über die Beschaffenheit der Ganglienzellen des Herzens hat insbesondere DOGIEL [27–31]) eingehende Untersuchungen angestellt.

DOGIEL unterscheidet drei Typen von Ganglienzellen im Herzen *): 1. Ganglienzellen des ersten Typus (s. Fig. 102 *A*). Sie sind rundlich, oval, keulenförmig oder eckig, von geringer Größe, liegen stets in den eigentlichen Ganglien, und zwar in großer Zahl, nie vereinzelt. Sie besitzen 2—16 kurze Dendriten mit dornartigen Seitenästen, die mit den Dendriten benachbarter Zellen netzartig zusammenzuhängen scheinen. Das Axon entspringt mit kegelförmiger Verbreiterung entweder von der Zelle selbst, oder von einem Dendritfortsatz und geht in eine marklose Nervenfaser über, die in das Nervengeflecht des Myokardiums eintritt. — 2. Ganglienzellen des zweiten Typus (s. Fig. 102 *B*). Sie sind meist größer als die des ersten Typus und kommen außer in den eigentlichen Ganglien auch vereinzelt oder in kleineren Gruppen in den Nervenstämmchen

*) Vgl. KÖLLIKER-V.EBNER, a. a. O., S. 627.



Fig. 102 B.

Fig. 102 C

Fig. 102 B. Ganglienzellen des II. Typus — nach DOGIEL. Vergr. ca. 400. *a* Körper, *d* Dendriten, *n* Neuraxonen der Ganglienzellen, *b* Nervenbündelchen.

Fig. 102 C. Ganglienzellen des III. Typus — nach DOGIEL. Vergr. ca. 320. *a* Körper, *d* Dendriten der Ganglienzellen.

vor. Sie machen häufig den Eindruck von unipolaren oder bipolaren Zellen, indem ein Büschel von 1—10 Dendritfortsätzen dieselbe Richtung meist in einem Nervenstämmchen einschlägt, wobei die Dendriten sich noch wiederholt teilen und auf weite Strecken, oft durch ein Ganglion hindurch sich verfolgen lassen und dann von marklosen Nervenfasen nicht zu unterscheiden sind (s. die Figur). Das Axon geht entweder in derselben Richtung wie die Dendriten in das Nervenstämmchen (anscheinend unipolare Zellen) oder vom entgegengesetzten Zellpole nach entgegengesetzter Richtung ab (bipolare Zelle) und läßt sich nach längerem Verlauf in eine markhaltige Nervenfaser verfolgen, welche in ein zweites Ganglion eintritt und dort sich verästelt oder in einem Stämmchen des perikardialen Plexus sich verliert. — 3. Ganglienzellen des dritten Typus (s. Fig. 102 *C*). Sie sind in ihrer Größe den Zellen des zweiten Typus gleich, besitzen 3—6 Dendritfortsätze, die sich innerhalb des Ganglions, ohne über dasselbe hinauszugehen, reichlich verästeln und Geflechte bilden, welche die Zellen der anderen Typen umspinnen. Das Axon geht in eine weit zu verfolgende marklose Faser über.

In den Herzganglien finden sich nicht nur dort entspringende, sondern auch dort endende Nervenfasern. Es sind einmal markhaltige und marklose Fasern, welche im Ganglion unter vielfachen Teilungen in eine Unzahl feinster variköser Fäden zerfallen, welche alle Elemente des Ganglion samt ihren Fortsätzen umflechten, wobei jedoch diese Geflechte stets außerhalb der die Ganglienzellen und Nervenfasern umhüllenden zelligen Bindegewebsscheiden bleiben. Nur die Endverästelungen der Dendriten können mit den varikösen Endgeflechten dieser im Ganglion endenden Nervenfasern erster Art in direkten Kontakt treten. — Außer diesen Fasern fand Dogiel noch dicke markhaltige Fasern, welche unter wiederholten Teilungen Äste an verschiedene Ganglien abgeben, die innerhalb des Ganglion ihr Mark verlieren, dann in relativ dicke variköse Fäden zerfallen, welche die Bindegewebskapseln der Ganglienzellen durchbohren, mit knäuelartigen Seitenästen die Ganglienzellen umwinden, dann an eine andere Ganglienzelle übertreten und endlich, nachdem sie mehrere Ganglienzellen mit „Faserkörben“ umwunden haben, an der Oberfläche einer Ganglienzelle endigen.

Eine außerordentlich wichtige Frage ist die nach der Verbreitung der Ganglienzellen in den verschiedenen Herzabteilungen. Eine sichere Tatsache ist es, daß in den Vorhöfen reichlich Gruppen von Ganglienzellen vorhanden sind; dagegen herrscht noch durchaus keine Einigkeit darüber, in welchen Teilen des Ventrikels und ob überhaupt im Ventrikel Ganglienzellen zu finden sind. Beim Frosch findet man bekanntlich folgende Anhäufungen von Ganglienzellen (s. Fig. 103): Erstens eine solche im Sinus venosus: Remaksches Ganglion, eine zweite in der Vorhofscheidewand: Ludwigsches Ganglion, und eine dritte in der Atrioventrikularfurche, dem Ursprunge der Atrioventrikularklappen angelagert: Biddersches Ganglion. Nach Dogiel finden sich Ganglienzellen auch im obersten Teil des Ventrikels; die „Herzspitze“, d. i. die unteren zwei Drittel des Ventrikels, ist nach ihm und den meisten Autoren von Ganglienzellen frei. Engelmann, und mit ihm die Vertreter der myogenen Lehre, leugnet das Vorkommen von Ganglienzellen im ganzen Ventrikel und im Bulbus arteriosus. Engelmann gelang es, ein angebliches, von Löwit beschriebenes Ganglion in letzterem als nicht aus Ganglienzellen bestehend nachzuweisen.

Für das Vorhandensein von Ganglienzellen im obersten Teil des Ventrikels bei Kalt- wie bei Warmblütern ist namentlich DOGIEL und seine Schüler eingetreten [27—33]).

DOGIEL findet Ganglienzellen im obersten Drittel des Ventrikels des Froschherzens, „Ganglia ventricularia", wie am Bulbus arteriosus. „Im Ventrikel findet man im oberen Drittel die meisten Nervenzellen; weiter unten stößt man nur hin und wieder auf eine Nervenzelle, an der Spitze aber sucht man dieselben vergebens." — „An der Basis des Bulbus arteriosus sieht man einzelne oder paarige Nervenzellen. Diese Nervenzellen liegen oberflächlich und sind teilweise von Bindegewebssträngen, welche den Bulbus mit den Vorhöfen verbinden, und dann auch von dem Muskelstreifen, welcher die Bulbusbasis von den Vorhöfen scheidet, bedeckt." — KASEM-BECK [33]) untersuchte unter DOGIELS Leitung das Herz von Schaf, Kalb, Hund, Ferkel, Ente, Truthenne und Huhn. Er hat am Schafherzen Ganglien in einer Entfernung von 25 mm von der Ventrikelbasis und vereinzelte Nervenzellen noch in einer Entfernung von 35 mm gefunden. In der hinteren Längsfurche traf er Gruppen von Nervenzellen in einer Entfernung von 20—25 mm von der Ventrikelbasis und einzelne Nervenzellen auf dem linken Ventrikel den Nerven entlang (10 mm weit von der hinteren Längsfurche) in einer Entfernung von 50 mm von der Ventrikelbasis. (Die Länge des zur Untersuchung dienenden Schafherzens, von der Basis bis zur Spitze, betrug 75 mm). Außerdem fand KASEM-BECK an dem Ventrikel von Kalb, Hund und Ferkel Gruppen von Nervenzellen in beträchtlicher Entfernung von der Ventrikelbasis. — VIGNAL [34]) fand Ganglienzellen im Ventrikel des Herzens beim Kaninchen und Affen. Bei ersterem beschreibt er „gerade unterhalb der Koronararterien und -venen, an der Basis des Ventrikels, Ganglien, die nur aus wenigen Ganglienzellen gebildet sind, meist unter dem viszeralen Perikard gelegen." „Beim Affen findet man, außer oberflächlichen, schon von REMAK beschriebenen Ganglien, in beträchtlicher Anzahl andere, kleinere, die um so spärlicher werden, je mehr man sich der Herzspitze nähert, und die ungefähr beim Beginn des zweiten Drittels des Ventrikels vollständig verschwinden. — BERKLEY [35]) untersuchte das Herz der Maus (mit GOLGIscher Methode). Er traf in Schnitten durch den Ventrikel in jedem Gesichtsfeld 8—10 Ganglienzellen (i. e. geschwärzte Zellklumpen) und in einem Schnitt, nur 200 μ von der Herzspitze entfernt, drei solche Zellen im Gesichtsfeld (bei

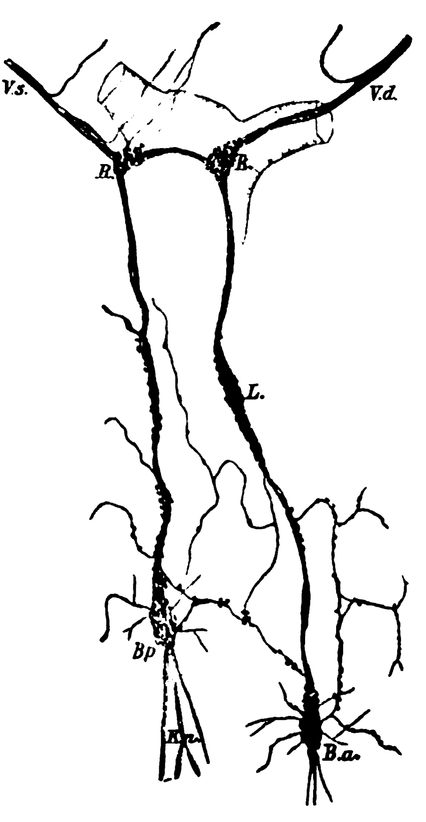


Fig. 103. Ganglien des Froschherzens — nach DOGIEL. *V* Nervus vagus, *R* REMAKsche, *L* LUDWIGsche, *B* BIDDERsche Ganglien.

90facher Vergrößerung). — JACQUES[36]) fand am Ventrikel des Hundes an den subperikardialen Plexus eine große Zahl von Ganglienzellen angehängt, und zwar am oberen Drittel des Ventrikels; in der Nähe des Sulcus intraventricularis auch an den zwei unteren Dritteln.

Gegenüber diesen Autoren halten HIS, KREHL und ROMBERG, ENGELMANN und seine Schüler bezw. die Anhänger seiner Lehre daran fest, daß der Ventrikel des Kalt- wie Warmblüters keine Ganglienzellen enthalte.

Neuerdings hat SCHWARTZ[37]) eine sorgfältige Untersuchung über die Frage angestellt, indem er das ganze Herz kleiner Tiere in (sagittale) Serienschnitte zerlegte (Fixierung in Formol, Färbung mit Thionin bezw. Toluidinblau).

SCHWARTZ unterscheidet:

1. echte Ganglienzellen, 17—30 μ im Durchmesser, mit groben Tigroiden, 1—2 Kernen, 1, 2 oder 3 Kernkörperchen; Tigroide tiefblauviolett, Kerne hellweiß, Kernkörperchen tiefblau; um den Zelleib herum eine hellblau gefärbte Kapsel mit vielen blauen Kapselkernen; 2. runde, ovale oder keilförmig zugespitzte Zellen in kleinen Gruppen, Nerven oder Gefäße begleitend, 5—14 μ im Durchmesser haltend, mit dunkel tingiertem Leib mit runden Körnern, ohne Kapsel und Kapselkerne: diese sind nach SCHWARTZ keine nervösen Elemente, gehören vielmehr dem Bindegewebe an; sie sind wahrscheinlich identisch mit den EHRLICHschen Mastzellen. SCHWARTZ findet nun 4—5 größere Ganglienzellengruppen (von echten Ganglienzellen) in der hinteren Wand der Vorhöfe in der Gegend der Vorhofscheidewand, insbesondere links bis zur Kranzfurche hinab. Außerhalb der hinteren Wand der Atrien und unterhalb des Sulcus coronarius finden sich nach SCHWARTZ keine Ganglienzellen; auf Querschnitten durch den Ventrikel (auch in seinen obersten Teilen) vermißte er Ganglienzellen ganz und gar.

v. EBNER kritisiert die Arbeit von SCHWARTZ folgendermaßen*): „Wenn auch manche Gebilde, welche keine Ganglienzellen sind, als solche beschrieben wurden, und insbesondere die von BERKLEY als solche in Anspruch genommenen kleinen Nervenzellen im Myokard nur Bindegewebszellen sind, welche Nervenbündel und Nervenfasern oft mit langen Ausläufern umscheiden, so geht doch SCHWARTZ zu weit, wenn er annimmt, daß bei allen an den Kammern gefundenen Ganglienzellen Verwechselungen mit Mastzellen (körnigen Bindegewebszellen) vorliegen. Insbesondere kann einem so genauen Kenner der Nervenelemente wie A. DOGIEL, der sich in jüngster Zeit mit der Untersuchung der Ganglienzellen des Herzens beschäftigte, eine solche Verwechselung wohl nicht zugemutet werden, und ebensowenig wird man die von JACQUES vom oberen Teile der rechten Herzkammer des Hundes abgebildeten Ganglienzellen als Mastzellen erklären können."

In allerneuester Zeit hat BETHE Untersuchungen über die Verbreitung von Nervenelementen im Ventrikel des Froschherzens angestellt, die mir höchst bedeutungsvoll erscheinen. Die Resultate dieser an anderer Stelle anscheinend nicht veröffentlichten Untersuchungen sind in dem bekannten Werke BETHES: „Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems**)", mitgeteilt.

*) KÖLLIKER-V. EBNER, a. a. O., S. 633.
**) Leipzig, 1903, S. 90 ff.

Bethe schreibt: „Nur bei Anwendung spezifischer Nervenfärbungsmethoden ist man imstande, Aufschlüsse über den Verlauf und die Zahl der im Herzfleisch enthaltenen Nervenfasern und über die Existenz und Verbreitung von Ganglienzellen in demselben zu erhalten. Daher haben alle die Untersuchungen, welche, mit alten Methoden unternommen, zu negativen Resultaten führten, nur noch eine sehr geringe Bedeutung." — „Ich selber habe meine Versuche auf Frösche beschränkt und mich der Methylenblauinjektion von der Vena abdominalis aus bedient. (Um auch im Inneren eine Färbung zu erzielen, ohne die topographische Übersicht zu zerstören, wurden die ausgeschnittenen Herzen in vielen Fällen vom Sinus aus mit einem Blasebalg durchlüftet. — Vorfixierung mit Ammoniumpikrat, Nachbehandlung mit Ammoniumolybdat*); Einbetten in Paraffin, Schnittdicke 20—30 μ). Auf diese Weise habe ich mehrmals eine recht vollständige Färbung des Nervennetzes erzielen können. Das Auffallendste dieser Netze, anderen, ähnlichen Nervennetzen gegenüber, ist die verhältnismäßig geringe Anzahl von Zellen, die in ihm enthalten sind. Die Zahl der Fasern, welche durch Teilung eines Fortsatzes entstehen, ist eben sehr groß, sodaß die Zahl der Zellen gegen die der Fasern sehr zurücktritt. Trotzdem muß ich nach meinen Präparaten die Zahl der Zellen im Ventrikel auf viele Hundert taxieren. Ihre Zahl nimmt von der Basis zur Spitze hin ab; aber auch an der äußersten Spitze kommen noch Ganglienzellen zur Beobachtung. Die Herzspitze ist also zwar arm an Ganglienzellen, aber nicht ganglienzellenfrei. Die Zellen sind nie zu Ganglien vereinigt, sondern einzeln hier und dort ins Netz eingestreut. Da sie außerdem ziemlich klein sind — in der Regel kleiner als rote Blutkörperchen — mit keiner der gewöhnlichen Färbungsmethoden etwas Charakteristisches zeigen und, ebenso wie die Zellen des perivaskulären Netzes, keine Nissl-Schollen enthalten, so sind sie an anderen als Methylenblaupräparaten kaum zu finden, jedenfalls nicht eher, als man ihre Lage aus Methylenblaupräparaten kennen gelernt hat.

Fig. 104. Nervennetz der Herzspitze vom Frosch — nach Bethe. Bei z eine von den kleinen in das Netz eingestreuten Ganglienzellen.

*) Vgl. Bethe, Eine neue Methode der Methylenblaufixation. Anat. Anzeiger, 1896, S. 31.

Den Schilderungen eines so ausgezeichneten, mit den zurzeit zuverlässigsten Methoden arbeitenden Beobachters wie BETHE muß man wohl großes Gewicht beilegen, und dürfte die Kritik von HOFMANN doch kaum berechtigt erscheinen, der in seinem Aufsatz: „Die neurogene und myogene Theorie der Herztätigkeit" *) schreibt: „Der Vollständigkeit halber muß ich noch hinzufügen, daß ganz neuerdings BETHE die kleinen Zellen an den marklosen Nervenverzweigungen, die man seit langem kennt und allgemein für Bindegewebszellen hält, als Ganglienzellen angesprochen hat, obwohl sie sich nach Größe und Form und durch das Fehlen von NISSL-Körpern durchaus von den sicheren Ganglienzellen unterscheiden und ebenso wie Bindegewebszellen aussehen." Bei der Wichtigkeit des Gegenstandes gebe ich die Abbildung aus BETHE (S. 93) wieder, aus der allerdings (falls sie nicht etwa schematisiert ist) deutlich hervorzugehen scheint, daß es sich wirklich um in das Nervenfasernetz eingelagerte kleine Nervenzellen handelt (s. Fig. 104).

Das Herz als Muskel. Das Herz ist nicht nur anatomisch, sondern auch physiologisch betrachtet, ein Muskel. Die Kontraktion des Herzens gleicht ganz der Zuckung eines Skelettmuskels. Die Tätigkeit des Herzens ist daher in der gleichen Weise zu untersuchen wie die der willkürlichen quergestreiften Muskulatur, nach den Prinzipien, wie sie vor allem FICK für den Skelettmuskel aufgestellt hat.

Bei der Tätigkeit des Skelettmuskels kann sich einmal die Länge und zweitens die Spannung ändern. Verkürzt sich ein Muskel, während er in jedem Moment durch ein bestimmtes Gewicht in gleicher Spannung (*τονος*) gehalten wird, so sprechen wir von einer isotonischen Zuckung; wird der Muskel (z. B. durch eine starke Feder) an der Verkürzung verhindert, so ändert er auf einen gegebenen Reiz (z. B. einen Induktionsschlag) seine Spannung, während die Länge (*μετρον*) gleich bleibt: isometrische Zuckung (s. Kap. VI, S. 487). Skelettmuskel und Herzmuskel bieten nun in ihrem anatomischen Bau große Verschiedenheiten dar. Der erstere ist im wesentlichen parallelfaserig; die einzelnen Herzabteilungen (z. B. der Ventrikel des Frosches, der linke Ventrikel des Säugers) stellen in sich geschlossene Hohlorgane dar. Wir haben kein Mittel, die Verkürzung des Herzmuskels bei der Kontraktion zu messen (wir müßten eigentlich von der Verkürzung der einzelnen, in den mannigfachsten Richtungen verlaufenden Muskelfasern sprechen); wohl aber wird sich bei der Kontraktion des Ventrikels der Binnenraum desselben verkleinern. Indem man in den Ventrikel eine Kanüle einführt und dieselbe durch ein Röhrensystem mit einem möglichst ohne Schleuderung schreibenden, die Volumänderungen genau angebenden Registrierapparat (MAREYsche Kapsel, Pistonrekorder) verbindet, kann man die Änderung des Volumens bei gleichbleibender Spannung, d. h. also die isotonische Kontraktionskurve des Ventrikels, schreiben. Die Spannung wird erzeugt durch die Höhe der Flüssigkeitssäule, die auf der Innenwand des Ventrikels lastet (während dem Skelettmuskel die Spannung bekanntlich meist durch ein Gewicht erteilt wird). — Läßt man umgekehrt den Ventrikel sich gegen ein unüberwindbares Hindernis kontrahieren, so wird sich — bei der Inkompressibilität seines flüssigen Inhaltes — die Spannung seiner Muskelfasern bei gleichbleibender Länge ändern: diese Spannungs-

*) SCHMIDTS Jahrbücher, 1904, No. 2.

änderung (die sich natürlich dem Ventrikelinhalt mitteilt) kann man durch ein Federmanometer oder Gummimanometer (mit sehr geringem Durchmesser der Gummimembran, so daß nur eine minimalste Flüssigkeitsverschiebung entstehen kann) registrieren: Der Ventrikel schreibt eine isometrische Kurve.

Als was stellt sich nun die Ventrikelkontraktion unter den normalen Verhältnissen des Kreislaufes im Körper dar? Den Skelettmuskel können wir bekanntlich unter zwei verschiedenen Bedingungen arbeiten, d. h. ein Gewicht heben lassen: Wir können entweder das Gewicht an den Muskel anhängen, d. h. den Muskel spannen, ehe wir ihn reizen: der Muskel vollführt dann eine „Belastungszuckung". (Bekanntlich hat der Muskel die wunderbare Eigenschaft, angespannt eine bedeutend höhere Arbeit zu leisten, als wenn er im Moment der Verkürzung unbelastet ist.) Wir können zweitens den Muskel in seiner Ruhelage unterstützen (z. B. durch eine den Schreibhebel stützende Schraube); hängen wir nun ein Gewicht an den Muskelhebel und reizen den Muskel, so wird der Muskel zunächst sich nicht verkürzen können. Er wird vielmehr seine Spannung zunächst so weit erhöhen müssen, daß sie die Spannung durch das Gewicht eben überwindet: bis dahin wird seine Zuckung eine isometrische sein; dann erst vermag der Muskel sich (bei von nun an gleichbleibender Spannung) zu verkürzen: die Zuckung ist von nun an eine isotonische. Eine derartige Zuckung nennt man eine Unterstützungszuckung (s. Kap. VI, S. 489). Unter den letztgeschilderten ganz gleichen Verhältnissen befindet sich das Herz innerhalb des natürlicheu Kreislaufes. Der linke Ventrikel, in dem am Ende der Diastole ein geringer positiver Druck herrscht, zieht sich um seinen Flüssigkeitsinhalt zusammen und sucht denselben in die Aorta auszutreiben. Dieser Weg ist aber zunächst nicht frei, denn die Semilunarklappen der Aorta sind durch den auf ihnen lastenden arteriellen Druck (von beiläufig 100 mm Quecksilber) geschlossen. Die Ventrikelmuskulatur erhöht daher zunächst nur ihre Spannung, bis dieselbe gleich 100 mm Hg geworden ist (isometrisches Stadium): dann erst vermag der Ventrikel, indem er seinen Inhalt entleert, sich zu „verkürzen" (isotonisches Stadium): die Kontraktion des Ventrikels unter normalen Bedingungen ist also eine Unterstützungszuckung.

O. Frank hat das große Verdienst, die Fickschen Prinzipien der Untersuchung der Muskeltätigkeit auf den Herzmuskel übertragen und die verschiedenartige Tätigkeit des letzteren (die isotonische und isometrische Zuckung) unter variablen Bedingungen mittels einer einwandfreien Methode geprüft zu haben*).

Frank machte seine Studien am Froschherzen (von Riesenexemplaren von Rana esculenta). Er benutzte den nebenstehend skizzierten Apparat (s. Fig. 105).

„Von dem Blutreservoir strömte das ernährende Blut (auf das Vierfache mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Rinder- oder Schafblut) durch das Ventil I zu der Kanüle, die in den Vorhof durch die Vena cava inferior führt, während alle anderen Venen abgebunden waren. Es nahm dann seinen Weg in den Ventrikel und in die Aortenkanüle II, die bis in die Ventrikelhöhle durch die Spiralklappe hindurch geführt war, von da zu dem Ventil II; durch eine mehr oder weniger lange Röhre wurde es dann in besondere Meßgefäße entleert oder zu dem Blutreservoir zurückgeleitet.

*) O. Frank, Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol., Bd. 32, S. 370. — Auch Habil.-Schrift, München 1895.

„Das Blutreservoir konnte an einem Stativ der Höhe nach verstellt werden, während das Niveau durch Einfügung einer Glasröhre, wie bei einer Mariotteschen Flasche, konstant gehalten wurde. In manchen Fällen wurde das Herz statt aus dem größeren Reservoir aus der graduierten Volumröhre, an der Volumina von $^1/_{100}$ ccm unmittelbar abgelesen wurden, mit Blut gespeist. Durch die Hähne IV und V konnte die Trennung der beiden Zuflüsse bewerkstelligt werden. Hinter Ventil I befand sich der Hahn I zur Absperrung des Blutes und dann vor Ventil II der Hahn II zur Absperrung des Ventrikels. Als Widerstandshahn diente bisweilen Hahn III, vor dem eine Luftkapsel als elastischer Faktor eingeschaltet werden konnte. Die Messung der ausgeworfenen Volumina geschah dadurch, daß unter die Ausflußröhre entweder eine Bürette oder zur Messung kleinerer Volumina Wägegläschen gesetzt wurden. Stets wurden die Volumina mehrerer Pulse (10 oder 20) zusammen gemessen. Durch eine der Stromuhr nachgebildete Einrichtung konnte die Zahl der Pulse, deren Volumina gemessen werden sollte, auf der Kymographiontrommel markiert

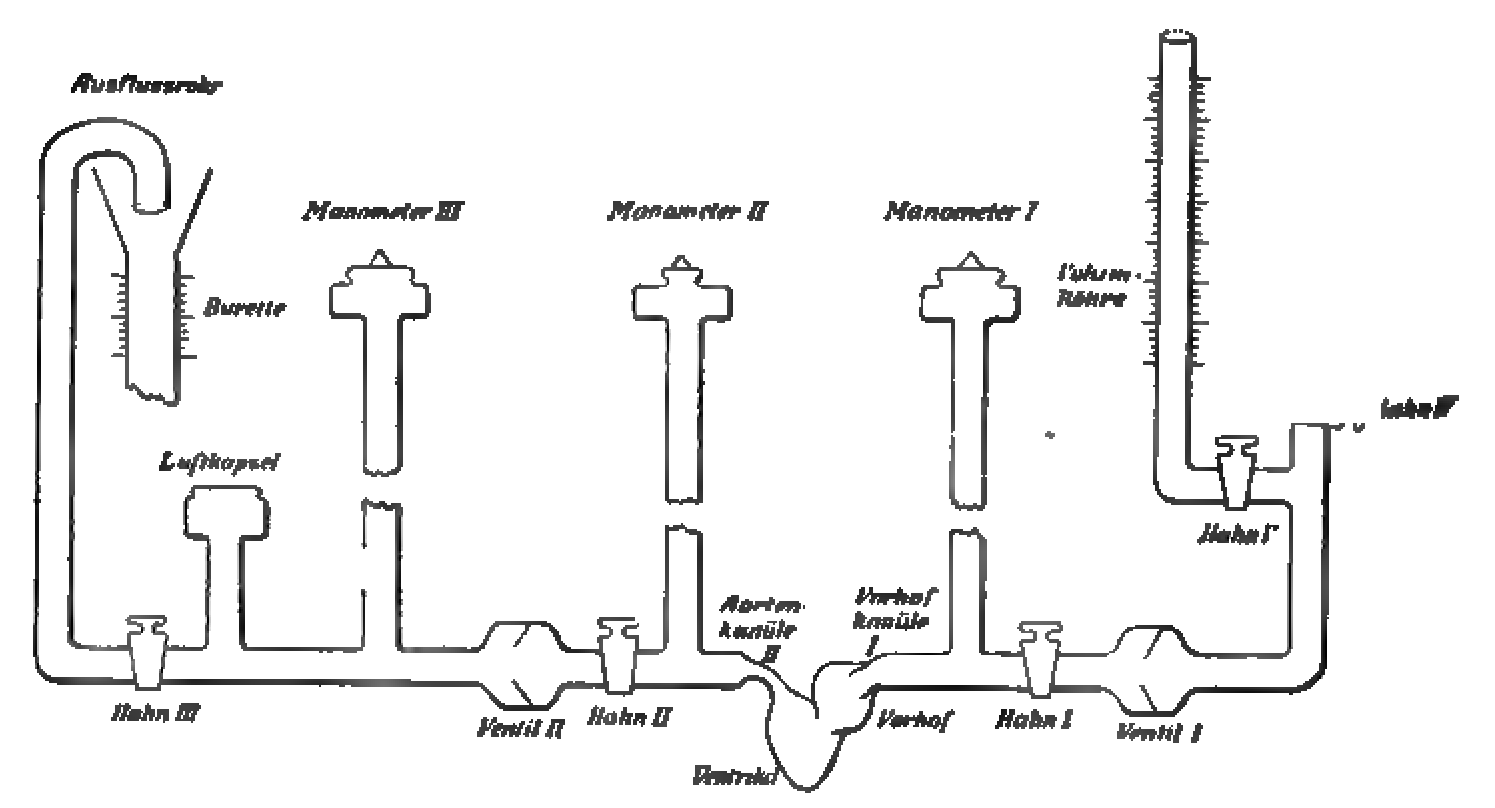


Fig. 105. Apparat von O Frank zur Untersuchung der Herztätigkeit des Frosches.

werden. — Den Seitendruck bestimmte ich zwischen Hahn I und dem Vorhof, zwischen Ventrikelkanüle II und Hahn II und unmittelbar hinter Ventil II durch die Gummimanometer I, II und III. Die zu den Manometern führenden Röhren waren mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Das von Hürthle eingeführte Prinzip der Flüssigkeitsübertragung war hier anzuwenden, damit die Flüssigkeitsverschiebung, die in das Manometer hinein stattfinden muß, möglichst gering war, und so die Flüssigkeitsströmung in dem Kreislauf wenigst möglich durch die Bewegung der Flüssigkeit in den Manometern beeinflußt wurde. Eigenschwingungen waren wegen der vergleichsweise langsamen Bewegungsänderungen im allgemeinen weniger zu fürchten. Den Durchmesser der Gummimembranen verringerte ich aus obigen Gründen möglichst. Für Manometer I und III verwendete ich gewöhnlich Kapseln mit Membranen von 7 mm Durchmesser, für Manometer II solche von 4 mm Durchmesser. Die Bewegungen der Membranen wurden durch kleine auf sie aufgeleimte Elfenbeinstifte auf einen sehr leichten Schreibhebel übertragen. — Alle

Röhren des Systems waren gleichmäßig 4 mm weit und durch starke Kautschukschläuche ohne Zwischenraum miteinander verbunden. Die Vorhofkanüle hatte bis zu $2^1/_2$ mm lichte Weite, während ich die Arterienkanüle je nach der Größe des Herzens 1 und $1^1/_2$ mm weit (in der Lichte) aus Metall anfertigen ließ. Die Ventile waren den von Williams angewendeten nachgebildet, die innere Röhre jedoch, damit die Membran besser anlag, vollkommen zylindrisch aus Metall verfertigt. — Der ganze Apparat war an starken Stativen sicher befestigt. Besonders hatte ich für zweckmäßige Stellung der Kanülen, die je nach der Größe des Herzens verändert werden konnte, Sorge getragen."

Die isometrische Kurve des Ventrikels. Frank läßt die isometrische Kurve des Ventrikels in der Weise aufschreiben, daß er den Ventrikel vollständig durch das an die Aortenkanüle angesetzte Gummimanometer abschließt (indem er Hahn II zudreht), sodaß er seinen Inhalt nicht entleeren kann. (Sperrt man dann auch Hahn I, so erhält man gleichzeitig die isometrische Kurve des Vorhofes durch die Bewegung von Manometer I). Die Höhe wie der Verlauf der isometrischen Kurve ist nun bedingt durch die Anfangsspannung, d. h. durch die beim Eintritt der Kontraktion vorhandene Füllung des Ventrikels (ebenso wie auch Höhe und Zuckungsverlauf beim Skelettmuskel von der Anfangsspannung bedingt sind — s. oben). Frank wandte folgendes Verfahren an (s. die vereinfachte Fig. 106): Er ließ zunächst, durch Zudrehen von Hahn I, das Herz seinen Inhalt auspumpen (ein kleiner Rest bleibt stets zurück) und verschloß nun Hahn II. Das Manometer schrieb jetzt die isometrische Kurve bei ganz schwacher Füllung auf. Dann ließ

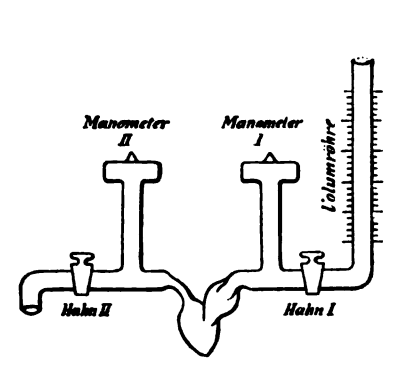


Fig. 106. Vereinfachter Apparat von O. Frank.

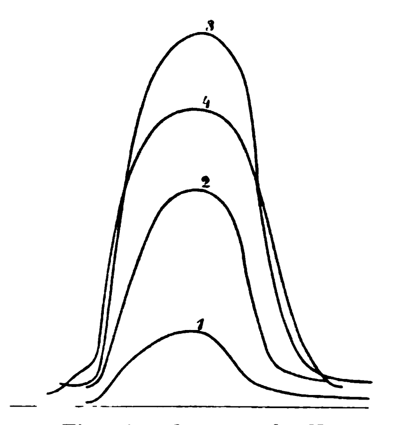


Fig. 107. Isometrische Kurven des Ventrikels bei steigender Füllung.

er aus der graduierten Volumröhre eine geringe Menge Blut (ca. 0,1 ccm) zufließen. Die Vorhofkontraktion beförderte sie in die Kammer: das Manometer schrieb eine isometrische Kurve bei der stärkeren Füllung usf. Für die Abhängigkeit des Verlaufes der isometrischen Kurve von der Anfangsspannung ergab sich nun folgendes Gesetz (vergl. Fig. 107): „Die Maxima der isometrischen Kurven steigen mit wachsender Anfangsspannung bezw. Füllung, um von einer gewissen Füllung an wieder abzunehmen. Dabei verbreitern sich die Kurven stetig mit wachsender Füllung, und die von der Spannungskurve und der Abszisse

eingeschlossene Fläche nimmt stetig zu. Dasselbe Gesetz hat **Fick** für den Skelettmuskel gefunden."

Die nachstehende Tabelle gibt die Spannungsmaxia (die Höhen der einzelnen Zuckungen) bei verschiedener Füllung wieder:

Volumina in ccm	0	0,18	0,34	0,47	0,63	0,84	0,93
Spannungsmaxima in mm Hg	12	60	68	66	60	59	58

Unter den Spannungsmaximis der isometrischen Kurvenschar befindet sich ein Wert, der in der Physiologie eine besondere Bedeutung erlangt hat: die „absolute Kraft" des Muskels. **Ed. Weber** hat als absolute Kraft dasjenige Gewicht definiert, das, im Augenblick der Erregung an den Muskel gehängt, die Verkürzung hindert, aber keine Verlängerung bewirkt. Durch das „Überlastungsverfahren" (= Unterstützungsverfahren) von **Helmholtz** ist es möglich geworden, die absolute Kraft am ausgeschnittenen Froschmuskel zu messen (vergl. Kap. VI, S. 489). Bei diesem Verfahren wird der Muskel bekanntlich (durch eine Schraube z. B.) unterstützt, so daß er das „Übergewicht" erst hebt, wenn er die dem Gewichte gleiche Spannung erreicht. Das größte Übergewicht, das er dann noch um ein Minimum heben kann, ist die absolute Kraft (vorausgesetzt wird, daß die Anfangsspannung gleich oder annähernd gleich Null ist). In diesem Fall sind offenbar die mechanischen Verhältnisse die gleichen, unter denen der Muskel bei der isometrischen Zuckung tätig ist; es ist also die maximale Spannung der isometrischen Zuckung, die bei der „natürlichen" Länge des ruhenden Muskels (d. h. der Länge des ungedehnten Muskels) verläuft, gleich der absoluten Kraft*). Die natürliche Länge des Muskels ist für das Herz nicht leicht festzustellen; aber es läßt sich doch annähernd zeigen, welche der Kurven der Kurvenschar der bei natürlicher Länge des Muskels verlaufenden entspricht. **Schwann** und **Hermann** haben gefunden, daß bei der Überlastungszuckung das Gewicht, das der Muskel zu heben vermag, um so geringer wird, je höher wir, von der natürlichen Länge ausgehend, den Muskel unterstützen. Dieser Befund fällt unter das obige Gesetz, das von **Fick** für den Skelettmuskel, von **Frank** für den Herzmuskel festgestellt wurde: daß die Maximalspannung der isometrischen Zuckung des Muskels mit Vergrößerung der Ausgangslänge (oder Anfangsspannung) zuerst wächst, und es geht aus ihm hervor, daß „die absolute Kraft eine der Maximalspannungen des ersten Teils der isometrischen Kurvenschar, und zwar wahrscheinlich die absolut größte ist". **Dreser****) hat zur Bestimmung der absoluten Herzkraft folgendes Verfahren eingeschlagen: Er hat zugesehen, bis zu welcher Höhe das ausgeschnittene Froschherz Blut in eine senkrechte Röhre einzutreiben vermag, und hat dann den hydrostatischen Druck dieser Blutsäule als absolute Kraft bezeichnet. **Dreser** ging aber dabei von einer Anfangsspannung von 20—30 cm Blutsäule (seiner „optimalen Belastung" s. unten) aus, während nach **Frank** die Anfangsspannung, bei der das absolute Maximum der Kurvenschar erreicht wurde, 1—4 mm Hg (= 1,2—5,2 cm Wassersäule) betrug. Nach diesem absoluten Maximum nahmen bei steigender Anfangsspannung die Maxima der isometrischen Kurven wieder ab: daher sind die von **Dreser** bei seiner hohen Anfangsspannung gefundenen Werte offenbar zu gering. **Dreser** fand die absolute Kraft des Froschventrikels = 35—75 cm Blutsäule, **Frank** dagegen = 70—108 cm Blutsäule. Durch

*) **Frank**, Zur Dynamik des Herzmuskels. Habil. Schrift, München 1895, S. 14.
**) Über Herzarbeit u. Herzgifte. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 24, S. 221.

die DRESERsche Versuchsanordnung wird übrigens das Herz außerordentlich stark gedehnt und arbeitet gewöhnlich nach der Prüfung der absoluten Kraft sehr viel schlechter als vorher, während das bei dem FRANKschen Verfahren durchaus nicht der Fall ist.

Die isotonische Kurve des Ventrikels. Für die Gewinnung einer isotonischen Kurve vom Herzmuskel handelt es sich darum, die Änderung des Volumens aufschreiben zu lassen, ohne daß dabei Spannungsänderungen stattfinden *). „Zur Verwirklichung der Isotonie hätten wir also das Herz gegen einen möglichst gleichbleibenden Widerstand arbeiten und seine Volumänderungen aufschreiben zu lassen. Man erreicht das, indem man im Gegensatz zu dem isometrischen Verfahren das Herz gegen ein Gummimanometer wirken läßt, das nur geringe Elastizität besitzt (sich sehr leicht dehnen läßt), etwa gegen eine MAREYsche Kapsel mit schlaffer Membran — oder indem man die Schwankungen des Meniskus der vom Herzen gehobenen Blutsäule registriert — oder drittens dadurch, daß man die Volumschwankungen durch einen Pistonrekorder aufzeichnet."

FICK hatte für den Skelettmuskel gefunden, daß das Maximum der isotonischen Kurve dem der isometrischen zeitlich nachfolgt.

FRANK schließt aus seinen Beobachtungen, daß das Maximum der isotonischen Kurve auch beim Herzmuskel später als das der isometrischen Kurve fällt.

Die Höhe der isotonischen Kurve, das Verkürzungsmaximum, ist gleich der Größe des ausgeworfenen Volumens. Die Größe des Verkürzungsmaximums nimmt ebenso wie beim Skelettmuskel zunächst mit steigenden Drucken zu, um bei weiter wachsender Belastung wieder zu fallen.

Der Herzmuskel zieht sich, wenn er geringe Drucke (bis zu etwa $^1/_3$ der absoluten Kraft) zu überwinden hat, vollständig zusammen.

Die Geschwindigkeit des Anstiegs der isotonischen Kurven ist bei den niedrigen Drucken größer als bei den höheren. Anderseits nimmt die Geschwindigkeit des Abfalls der Kurve mit wachsenden Drucken außerordentlich zu. Dadurch wird eine sehr wichtige Verschiedenheit in den Kurven hervorgebracht: Bei den niedrigen Drucken sind die Kuppen breit, während sich mit wachsenden Drucken ein spitzer Gipfel ausbildet.

Außerdem beginnt bei den niedrigen Drucken der Anstieg einer isotonischen Zuckungskurve schon, ehe sich bei der vorhergehenden Kurve ein mit der Abszisse parallel laufender Teil ausgebildet hat, während dieser bei höheren Drucken auftritt.

Die Gipfelzeit der bei höherem Druck ablaufenden isotonischen Zuckung ist gegenüber der unter niedrigem Druck vor sich gehenden verkürzt.

Wie es FICK und v. KRIES für den Skelettmuskel festgestellt haben, besteht auch bei dem Herzmuskel keine bestimmte Beziehung zwischen Länge und Spannung — hier Volumen und Druck — für irgend einen Zeitpunkt der Herztätigkeit, sondern diese Beziehung hängt auch von den mechanischen Zuständen ab, in denen sich der Herzmuskel vor dem beobachteten Zeitpunkt befunden hat **).

*) O. FRANK, a. a. O., S. 25.

**) Das Folgende nach O. FRANK, Die Wirkung von Digitalis auf das Herz. Sitzber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München, 1897, Heft 2.

„Am einfachsten erscheint es, ein Schema zu entwerfen, das mit leichter Mühe eine Übersicht sowohl über die Bedingungen, unter denen man den Herzmuskel eine Zuckung ausführen läßt, als auch über die mechanischen Zustände, die während der Zuckung auftreten, und damit über die jeweiligen Leistungen des Herzens, ermöglicht.

Zu dem Zweck zeichnen wir in ein Koordinatensystem, dessen Abszissen Drucke und dessen Ordinaten Volumina bedeuten, die Zustandsänderungen ein (s. Fig. 108). Die Drucke sollen in der Zeichnung positiv nach rechts, die Volumina nach abwärts wachsen.

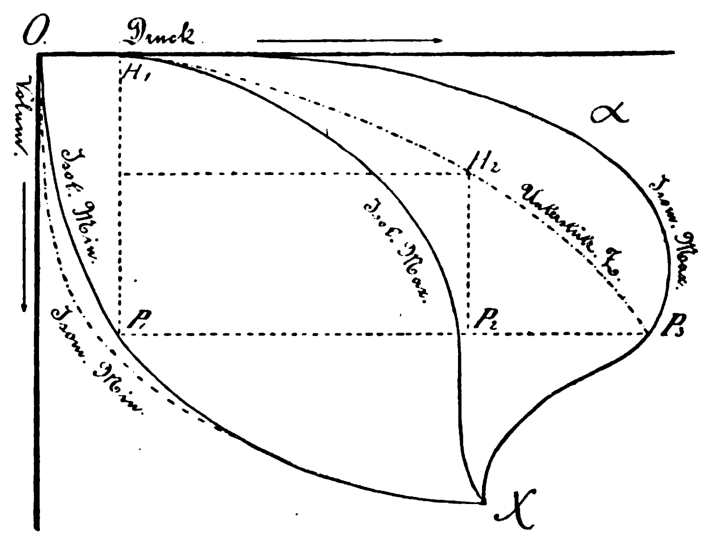


Fig. 108. Zu den Untersuchungen von O. Frank.

Zunächst bestimmen wir die Punkte der isometrischen Maxima. Man läßt das Herz zu dem Zweck bei einer geringen Füllung eine isometrische Zuckung ausführen und zeichnet dann den Punkt, der dieser Füllung und dem erreichten Maximaldruck in dem Koordinatensystem entspricht, an. Dann bestimmt man die entsprechenden Punkte bei immer wachsenden Füllungen des Herzens, verbindet diese Punkte miteinander und erhält so eine Kurve, die ich die „Dehnungskurve der isometrischen Maxima" nennen will. Sie verläuft im allgemeinen so, wie in der Zeichnung dargestellt ist.

Nun läßt man das Herz in ähnlicher Weise eine Reihe von isotonischen Zuckungen bei verschiedenen Drucken ausführen. Die Kurve, welche die Punkte der jeweiligen Drucke und Verkürzungsmaxima verbindet, bezeichne ich als die „Dehnungskurve der isotonischen Maxima". Sie verläuft ebenfalls nach einer größeren Zahl von Versuchen, wie es das Schema zeigt, und zwar stets tiefer als die Dehnungskurve der isometrischen Maxima, d. h. bei den isometrischen Zuckungen sind die Drucke, die durch die Herztätigkeit bei einer gewissen Füllung erzeugt werden, stets größer als die Drucke, unter denen sich das Herz isotonisch bis zu derselben Füllung zusammenzieht. Aus dieser Tatsache kann man nun ohne weiteres folgern, daß die Maxima der Unterstützungszuckungen zwischen die Dehnungskurven der isometrischen und der isotonischen Maxima fallen.

Zur Charakteristik der verschiedenen mechanischen Zustände, die der Herzmuskel während seiner Zuckung durchläuft, sowie insbesondere zur Feststellung der Arbeit, die er leistet, genügt die Bestimmung der Lage der Maxima noch nicht, sondern man hätte zunächst die Dehnungskurve in der Ruhe zu bestimmen. Hier stoßen wir nun bei dem Herzen

auf eigentümliche Schwierigkeiten. Lassen wir das Herz eine isotonische Kurve aufschreiben, so zeigt sich in vielen Fällen, daß am Ende der Zuckung, ehe die neue einsetzt, die Kurve noch mit fast ungeminderter Steilheit abfällt. Wäre hier die durch die Tätigkeit hervorgerufene Umlagerung der Muskelelemente schon zu Ende, so müßte an diesem Punkt die Kurve so allmählich absinken wie eine Nachdehnungskurve des ruhenden Herzens, d. h. fast parallel zur Abszisse verlaufen. Da dies nicht der Fall ist, können wir, wenn wir solche Kurven erhalten, schließen, daß die Rückkehr der Elemente in die Ruhelage noch nicht vollendet ist. Wir können deshalb nicht eine Dehnungskurve des ruhenden Herzmuskels aus derartigen Kurvenreihen ableiten. Wir müssen uns zunächst begnügen, durch Bestimmung der Lage der Minima in unserem Koordinatensystem eine „Dehnungskurve der isotonischen Minima" aufzustellen. Das ist aber auch die Kurve, die wir brauchen, um die Arbeit für alle mechanischen Bedingungen, denen wir das Herz unterwerfen, festzustellen.

Ganz anders verhalten sich im allgemeinen die isometrischen Zuckungen. Bei diesen nimmt die Steilheit des Abfalls lange vor Beginn der neuen Zuckung stark ab, und die Kurve verläuft dann fast parallel zur Abszisse, der Druck ändert sich nur mehr so langsam wie bei einer Nachdehnung. Daraus geht hervor, und es läßt sich in der Tat durch Messungen feststellen, daß die Dehnungskurven der isotonischen und isometrischen Minima ebenfalls nicht identisch sind. Die Kurve der isometrischen Minima verläuft tiefer als die der isotonischen Minima.

Für den Zuckungsverlauf bei der Unterstützungszuckung bekommen wir Anhaltspunkte durch folgende Überlegung. Man wird die Unterstützungszuckungen gruppieren, und zwar so, daß man alle Zuckungen von dem gleichen Anfangsdruck in derselben Gruppe vereinigt. Man kann dann die Abhängigkeit der Gipfel der Zuckungen von den verschiedenen Überlastungsdrucken je durch eine Kurve darstellen: die „Dehnungskurven der Maxima der Unterstützungszuckungen" (kurz: Unterstützungsmaxima) für bestimmte Anfangsdrucke. Ist eine derartige Dehnungskurve bestimmt, und kennen wir die aus der Dehnungskurve der isotonischen Minima zu erschließende, zu dem betreffenden Anfangsdrucke gehörige Anfangsfüllung, so ist damit für jede Überlastung die Volumverminderung während der Zuckung bestimmt. Sie ist proportional der Abstandstrecke des betreffenden Punktes der Dehnungskurve der Unterstützungsmaxima von einer Linie, die parallel zur Abszisse durch denjenigen Punkt der Dehnungskurve der Minima geht, durch den das Ausgangsvolumen vorgestellt wird".

Die Aufzeichnung der isotonischen und isometrischen Zuckungskurven und damit der Dehnungskurven der isotonischen und isometrischen Maxima und der gleichen Minima hat die größte Bedeutung, wenn man den Erfolg irgend einer Einwirkung (einer Nervenreizung, eines Pharmakons) feststellen will. Durch die genannten Bestimmungen sind die mechanischen Zustände, die in dem Herzmuskel auftreten können, abgegrenzt. Sie umfassen den ganzen Bereich der Zustände, in denen eine Veränderung stattfinden kann. (Über die Anwendung der FRANKschen Prinzipien zur Untersuchung der Herzwirkung von Pharmacis s. im „Speziellen Teil".)

Neben der Frankschen Methode der Untersuchung des Herzmuskels ist in neuerer Zeit mit größtem Erfolge eine Methode angewandt worden, die der bei der Skelettmuskeluntersuchung gebräuchlichen direkt nachgebildet ist. Es ist dies die Suspensionsmethode von Gaskell und Engelmann. Der Skelettmuskel wird zwecks Untersuchung seiner Funktionen (s. Kap. VI, Methodolog. Teil) an einem Punkte (gewöhnlich an dem einen Ende) fixiert, während ein anderer Punkt (meist das andere Ende) mit einem Schreibhebel verbunden wird, der die Bewegungen des Muskels aufschreibt. In ähnlicher Weise wird ein bestimmter Herzteil (die Spitze des Ventrikels, die Vorwölbung eines Vorhofes etc.) durch ein dünnes Häkchen oder eine kleinste Serre fine mittels eines Fadens mit einem leichtesten Schreibhebel verbunden, der die Bewegungen des Herzteils auf eine berußte Trommel überträgt. Als Fixpunkt dienen entweder — bei Versuchen am ganzen Tier — die natürlichen Verbindungen des Herzens mit dem Körper (große Gefäßstämme, Perikard), oder — bei Versuchen am isolierten Herzen — eine beliebig zu wählende Stelle; so kann man z. B. durch die Aorta eine Metallkanüle einführen, an die man das Herz befestigt, oder man schiebt eine solche Kanüle durch einen Schlitz des Vorhofes ein etc. Gaskell hat in der Atrioventrikularfurche des herausgenommenen Frosch- oder Schildkrötenherzens eine Klemme angebracht, diese Klemme fixiert und das Ende des Vorhofes nach der einen Richtung (nach oben), die Spitze des Ventrikels nach der entgegengesetzten Richtung (nach unten) mit Schreibhebeln verbunden. Die Suspensionsmethode gestattet es freilich nicht, die Veränderungen der Herzmuskulatur (z. B. die Verkürzung der Ventrikelfasern, i. e. die Änderung des Voluminhaltes des Ventrikels) quantitativ genau wiederzugeben, wie die Franksche Methode es tut; wohl aber kann man mit ihr sehr gut den zeitlichen Ablauf der Herzmuskelbewegungen wie die Beeinflussung derselben durch künstliche Reize zur Anschauung bringen. Vor allem ist die Methode an allen Herzabteilungen: Ventrikel, Vorhof, Sinus venosus, Herzenden der großen Venen, Bulbus arteriosus, anwendbar. Sie ist von Engelmann hauptsächlich am Frosch, von anderen (Knoll, H. E. Hering) am Warmblüter benutzt worden; mittels derselben kann man z. B. am Säugetier alle vier Herzabteilungen (beide Atrien und Ventrikel) ihre Bewegungen aufschreiben lassen. (Das Nähere s. im „Methodologischen Teile“.)

Das Herz vollführt, wie der Skelettmuskel, auf einen Einzelreiz im allgemeinen eine Einzelzuckung. Jedoch liegt beim Herzmuskel die Sache nicht so einfach, weil ja das Herz normalerweise in beständiger Tätigkeit ist, d. h. in rhythmischer Folge Kontraktionen vollführt. Man kann entweder den Reiz am tätigen Herzen anbringen (er ist dann nur in einer bestimmten Phase der Kontraktion wirksam — s. unten), oder man läßt den Reiz am künstlich zum Stillstand gebrachten Herzen einwirken. Das letztere kann man in verschiedener Weise ausführen. Wenn man das Herz aus dem Körper nimmt und in eine indifferente Flüssigkeit, z. B. physiologische Kochsalzlösung, bringt, so setzt es eine Zeitlang noch seine Tätigkeit fort. Diese Zeit ist verschieden lang: das Herz der Schildkröte kann mehrere Tage fortschlagen, das Herz vom Frosch einige Stunden, das Herz von Warmblütern (insbesondere der linke Ventrikel) nur wenige Minuten. Dann steht das Herz still, kann aber eine gewisse Zeit noch durch künstliche Reize in Tätigkeit versetzt werden. Auch dieses Stadium ist sehr verschieden lang: am kürzesten beim Warmblüter

(insbesondere für den linken Ventrikel), sehr viel länger beim Kaltblüter. — Man kann des weiteren das Herz bezw. den Ventrikel in Stillstand versetzen, wenn man ihn von dem Herzteil, von dem normalerweise die automatischen Erregungen ausgehen, nämlich von dem Venenende, abtrennt. Legt man am Froschherzen eine Ligatur um das Herz in der Furche zwischen Sinus venosus und Vorhof, so bleiben Atrium und Ventrikel in diastolischem (erschlafftem) Zustand stehen, während das Venenende des Herzens in normaler Weise fortpulsiert („erster STANNIUSscher Versuch"). Der Stillstand kann $^3/_4$ Stunden und länger dauern — wohlgemerkt nur beim Frosch, während beim Säugetier der Ventrikel nach Abtrennung des übrigen Herzens vom Venenende alsbald wieder zu pulsieren beginnt (allerdings in anderem Rhythmus als das Venenende). An dem durch die I. STANNIUSsche Ligatur zum Stillstand gebrachten Froschherzen sind eine große Anzahl von Beobachtungen über den Erfolg von Einzelreizung, periodischer Reizung und Dauerreizung gemacht worden. — Man kann weiterhin das Herz zum Stillstand in diastolischem Zustand bringen durch minimale Dosen von Muskarin, das die Endigungen des Nervus vagus im Herzen reizt — oder durch elektrische etc. Reizung des Vagus selbst; jedoch ist nicht zu vergessen, daß durch Erregung des Vagus die Erregbarkeit der einzelnen Herzabteilungen stark verändert wird (s. den Abschnitt über Herznerven).

Der Herzmuskel ist wie jeder andere Muskel durch mechanische, thermische, chemische, elektrische Reize erregbar. An der „Herzspitze" des Frosches, d. h. den unteren zwei Dritteln des Ventrikels, die nach der Anschauung der meisten Forscher von Ganglienzellen frei sind (s. jedoch oben S. 667), sind Eingriffe wirksam, die nach sonstigen allgemeinen Erfahrungen als Muskelreize, nicht aber als Nervenreize zu wirken vermögen. Nach LANGENDORFF ruft Ammoniak an der nach BERNSTEIN (durch eine Klemme) isolierten Herzspitze Pulsreihen hervor. Ebenso verhält sich das Kalkwasser, wie auch sehr verdünnte Mineralsäuren. Alle diese Körper reizen, wie KÜHNE nachgewiesen hat, motorische Nervenfasern überhaupt nicht. Anderseits fand LANGENDORFF konzentriertes Glyzerin, das ja ein starkes Reizmittel für Nerven ist, an der Herzspitze unwirksam*).

Die verschiedenen Herzabteilungen zeigen verschiedene Erregbarkeit. Die Erregbarkeit geht dabei nicht dem Grad des Automatismus in den verschiedenen Herzabteilungen parallel. Der Automatismus des Ventrikels des Frosches ist weitaus geringer als der der Atrien (der vom Vorhof abgetrennte Ventrikel führt keine spontanen rhythmischen Kontraktionen mehr aus); der Automatismus des Vorhofes ist geringer als der des Sinus venosus; den höchsten Grad von Automatismus besitzt die Mündungsstelle der großen Venenstämme in das Herz, das sogenannte „Venenende" des Herzens. Von hier aus gehen, wie die neurogene wie die myogene Theorie der Herztätigkeit gleichmäßig annehmen, die spontanen Erregungen aus, die den regelmäßigen Ablauf der Kontraktionen der verschiedenen Herzabteilungen, die „Herzrevolution", zur Folge haben. Das ausgeschnittene Venenende oder auch nur Teile desselben schlagen ohne Zuführung äußerer Reize stundenlang rhythmisch fort.

Das embryonale Herz besitzt in seinen frühesten Stadien (z. B. das Hühnerherz vom dritten Tage etwa an) sehr starken Automatismus: es

---

*) LANGENDORFF, Herzmuskel und intrakardiale Innervation. In „Ergebn. der Physiol.", I. Bd., 2. Abt. S. 284.

schlägt, isoliert, durch Stunden rhythmisch fort. Dabei zeigt es eine sehr geringe Erregbarkeit für künstliche Reize. Die Erregbarkeit nimmt mit der Entwickelung des Embryos zu, während der Automatismus, insbesondere des Ventrikels, umgekehrt abnimmt.

Nach FANO *) ist das Herz von Hühnerembryonen durch Induktionsschläge erregbar

am 3. Tage	bei 7,0 cm	Rollenabstand	(der sek. von der prim. Rolle des Induktionsapparates).
„ 4. „	„ 13,8 „	„	
„ 5. „	„ 12,0 „	„	
„ 6. „	„ 19,0 „	„	
„ 8. „	„ 18,0 „	„	
„ 10. „	„ 16,0 „	„	
„ 12. „	„ 23,0 „	„	

Atrien und Sinus venosus erhalten ihre Kontraktionsfähigkeit nach Herausnahme des Herzens aus dem Körper viel längere Zeit als der Ventrikel. HALLER nannte den rechten Vorhof das Ultimum moriens des Herzens, während es zugleich das Primum vivens sei. Das längere Überleben des Vorhofs ist nach BOTTAZZI und FANO eine Folge der besonderen Struktur der Vorhofsmuskulatur gegenüber der des Ventrikels. Die Wandung des Sinus venosus und der Atrien sei aufgebaut aus weniger differenzierten Myokardzellen von mehr embryonalem Typus, indem dieselben verzweigt und reicher an Sarkoplasma seien **). — Wenn man dagegen den Grad der Erregbarkeit am (lebenskräftigen) Vorhof und Ventrikel vergleicht, so zeigt sich, daß der letztere stärker erregbar ist (auf schwächere Reize anspricht) als der Vorhof. — Am Ventrikel des Frosches ruft ein einmaliger Reiz eine einzelne Zuckung hervor, am Sinus venosus oder an den Atrien häufig eine Serie von Zuckungen. Dies rührt aber nicht davon her, daß in letzteren die Erregbarkeit größer ist, sondern davon, daß in denselben größerer Automatismus herrscht. BRUNTON und CASH[120]) behaupten allerdings, daß beim Frosch der Vorhof erregbarer sei als der Ventrikel; es ist aber möglich, daß die größere Dünne der Vorhofswand den scheinbar stärkeren Effekt des Reizes bedingt hat. FANO fand beim embryonalen Herzen vom Huhn in den ersten drei Tagen den Vorhofsteil des Herzens immer weniger erregbar als den Ventrikel.

Entwicklungsepoche	Zuckung des Vorhofes	Zuckung des Ventrikels
37 Std.	bei 0 cm R.A.	bei 4,0 cm R.A.
38 „	„ 0 „ „	„ 5,0 „ „
46 „	„ 5,5 „ „	„ 7,5 „ „
72 „	„ 9,0 „ „	„ 10,0 „ „

Beim embryonalen Herzen antwortet auch der Ventrikel häufig auf einen einzelnen Reiz mit einer Serie von Kontraktionen.

Nach SCHIFF, ECKHARD u. a. ist das Herz vom Frosch und von der Schildkröte bei gleichzeitiger starker Vagusreizung für Reize, die den Herzmuskel direkt treffen, nicht erregbar. Dies ist sicher erwiesen für den Vorhof, weniger sicher für den Ventrikel. Interessant ist, daß das Herz von winterschlafenden Säugetieren auch durch den stärksten elektrischen Reiz nicht (zu einer Extrazuckung) erregt werden kann.

Ein elektrischer Einzelreiz ruft am stillstehenden Ventrikel eine Einzelzuckung hervor. (Über die Wirkung des elektrischen Reizes am

*) Vgl. BOTTAZZI und FANO, Physiologie générale du coeur. Dictionnaire de physiologie, Tome V, p. 214.

**) BOTTAZZI u. FANO, a. a. O., S. 217.

schlagenden Herzen, wie über die Wirkung wiederholter (langsamer oder rascher sich folgender bezw. tetanisierender) Reize werden wir weiter unten handeln.) Die Kontraktion des Ventrikels auf einen künstlichen (wie auf den natürlichen) Reiz entspricht der Einzelzuckung eines quergestreiften Skelettmuskels. Die Herzmuskulatur gehört zu den langsam zuckenden Muskeln: die Zuckungsdauer des Ventrikels ist eine weitaus größere als die eines Sartorius oder Gastrocnemius desselben Tieres. Für langsam zuckende Muskeln scheint ganz allgemein der Satz zu gelten, daß sie leichter als durch „Momentreize" (z. B. Öffnungs- oder Schließungsinduktionsschläge), durch „Zeitreize" (KRIES): durch mehr oder weniger langsam verlaufende Stromschwankungen, erregt werden. KAISER[87]) fand die galvanische Erregbarkeit der Herzspitze des Frosches für steile Stromschwankungen geringer, für langsame dagegen größer als die eines Nervmuskelpräparates.

Wenn ein Skelettmuskel von einer gewissen, eben wirksamen Reizstärke („Reizschwelle") aus mit immer stärkeren Reizen erregt wird, so erfolgt auf jeden stärkeren Reiz eine stärkere Zuckung, bis von einer gewissen Reizstärke an die Zuckungen die bisher erreichte größtmögliche Höhe beibehalten („Maximalreiz"). Ganz anders verhält sich das Herz: Der schwächste, eben wirksame Reiz führt bereits eine maximale Zuckung herbei; Verstärkung des Reizes ruft keine Verstärkung der Kontraktion hervor. „Der Minimalreiz ist gleichzeitig Maximalreiz" (BOWDITCH) — „Alles- oder Nichts-Gesetz" (RANVIER). Durch Verstärkung des Reizes kann man also eine Zunahme der Zuckungshöhen beim Herzen nicht erzielen.

Wenn man aber auf die abgeklemmte Herzspitze den gleichen Reiz in regelmäßigen Intervallen wirken läßt, so erzielt man erst kleinere, dann treppenförmig ansteigende, immer höhere Kontraktionen: „BOWDITCHsche Treppe". Die BOWDITCHsche Treppe beobachtet man übrigens auch an der Skelettmuskulatur. In beiden Fällen macht offenbar die vorangegangene Kontraktion den Muskel erregbarer für den nächstfolgenden Reiz.

Wenn man auf die abgeklemmte Herzspitze vom Frosch (die bekanntlich spontan nicht pulsiert und auf einen einzelnen Reiz nur eine einzelne Zuckung vollführt) einen eben wirksamen Reiz in rascher rhythmischer Folge einwirken läßt, so beginnt sie regelmäßig rhythmisch zu pulsieren. Die Kontraktionen sind nicht etwa den Reizen (den einzelnen Induktionsschlägen) isochron; die Pulsfrequenz ist vielmehr im allgemeinen geringer als die Reizfrequenz (sie nähert sich höchstens der normalen Pulsfrequenz). Die Frequenz der rhythmischen Kontraktionen kann gesteigert werden entweder dadurch, daß man die Frequenz der Reize bei gleicher Stärke, oder daß man die Intensität der Reize bei gleicher Frequenz zunehmen läßt.

Die Herzspitze zeigt übrigens rhythmische Kontraktionen auch, wenn ein konstanter Strom von gewisser Stärke durch dieselbe geleitet wird. Allerdings kommt es hierbei nicht zu einer andauernden rhythmischen Tätigkeit, sondern es tritt nur eine beschränkte Reihe (20—30) regelmäßiger Pulsationen auf. — Die Herzspitze kann weiterhin in rhythmische Tätigkeit versetzt werden, wenn Blut oder eine Salzlösung unter bestimmtem Drucke auf ihr Inneres einwirkt. — Schließlich wird die Herz-

spitze durch gewisse Gifte (z. B. Delphinin) zu einer mehr oder minder großen Serie rhythmischer Kontraktionen veranlaßt.

Es fragt sich nun: Was geschieht, wenn auf den Herzmuskel Reize von genügender Stärke in sehr rascher Folge, mit anderen Worten, wenn tetanisierende Reize auf das Herz einwirken? — Wenn auf einen Skelettmuskel zwei oder mehr Reize hintereinander mit solcher Schnelligkeit einwirken, daß der zweite (bezw. dritte, vierte etc.) den Muskel trifft, ehe dieser seine Zuckung vollendet hat, so erfolgt bekanntlich eine Superposition der Zuckungen. Infolge dieser Superposition ist auch die Verkürzung, die der Muskel bei tetanischer Reizung erreicht, sehr viel bedeutender als die Verkürzung bei Einzelreizung. Beim Herzmuskel gibt es nun keine Superposition von Zuckungen, keinen Tetanus. Wenn man das Herz mit starken tetanisierenden Strömen reizt, so sistiert der regelmäßige Herzschlag; es kommt zu unregelmäßigen Kontraktionen der verschiedenen Faserbündel, zu Wogen und Wühlen des Muskels: zu sogenanntem Flimmern des Herzens. Dieses „Flimmern" ist immer ein Zeichen starker Schädigung des Herzens. Flimmernde Warmblüterherzen (insbesondere das Hundeherz) sind oft nicht mehr zu regelmäßiger Schlagfolge zurückzubringen; sie sterben bald ab.

Es gibt also keine tonische Kontraktur, keinen Tetanus des Herzmuskels*). FREDERICQ[94]) hatte allerdings behauptet, daß die Ventrikelkontraktion (beim Hund) keine Einzelzuckung, sondern einen Tetanus, entstanden aus drei Einzelzuckungen, darstelle. Er schloß dies aus dem Kardiogramm, der Herzstoßkurve des Hundes, auf deren Plateau er drei distinkte Erhebungen beobachtete. Die FREDERICQsche Auffassung ist aber nicht richtig. Man kann die Frage, ob die Kontraktion des Ventrikels eine Einzelzuckung oder einen Tetanus darstelle, auf folgende Weise entscheiden: Bekanntlich entsteht in jedem Muskel bei der Kontraktion eine negative Stromschwankung. Legt man auf den Muskel den Nerven eines Nervmuskelpräparates vom Frosch, so zuckt bei der Kontraktion des Muskels (infolge Erregung des Ischiadicus durch die Stromschwankung) der Gastrocnemius des Frosches („sekundäre Zuckung"). Ist die Kontraktion des Muskels eine tetanische, ist sie durch Summation von Einzelzuckungen entstanden, so entsteht in dem aufgelegten Nervmuskelpräparat „sekundärer Tetanus". Legt man nun auf den bloßgelegten Ventrikel eines schlagenden Hundeherzens den Nerv eines Nervmuskelpräparates vom Frosch, so erfolgt bei jeder Ventrikelkontraktion eine Einzelzuckung des Froschmuskels. Die Kontraktion des Ventrikels stellt also tatsächlich eine Einzelkontraktion dar.

FANO hat an dem Vorhof der Schildkröte wie an den Herzabteilungen des embryonalen Herzens Tonusschwankungen der Muskulatur beobachtet und mit der Suspensionsmethode registriert[143]). Die Atrien von Emys europaea zeigen mehr oder minder regelmäßige Schwankungen ihrer Dimensionen (Tonusschwankungen), so daß breite Wellen entstehen, auf die die Einzelzuckungen als kleine Erhebungen aufgesetzt sind. Dieser Tonus der Herzmuskulatur, der im Tonus der glatten Muskeln sein Analogon findet (der Tonus ist bei niederer Temperatur ausgesprochener als bei höherer), hat mit Tetanus nichts zu tun. Ein wirklicher Tetanus

*) Nur das Herz vom Hummer ist eines echten Tetanus fähig; nach FANO auch das embryonale Herz vom Huhn.

ist unter normalen Verhältnissen am Herzen nicht zu beobachten. Nur unter gewissen anormalen Bedingungen ist er künstlich zu erzielen. WALTHER[89]) konnte am muskarinvergifteten Herzen bei wiederholter mechanischer oder elektrischer Reizung Superposition der Zuckungen und unvollkommenen, zuweilen auch vollkommenen Tetanus herbeiführen; Atropin hob die Wirkung auf. Durch das Muskarin wird das Herz in einen hypodynamen Zustand versetzt (HOFMANN[90])). FRANK[170]) gelang es, durch gleichzeitige Vagusreizung am Herzen Tetanus hervorzurufen. Auch durch Vagusreizung wird ein hypodynamer Zustand des Herzens erzeugt (s. unter „Herznerven").

Übrigens scheint auch der Ventrikel des Froschherzens Tonizität zu besitzen. Die Dimensionen des Ventrikels können schwanken — sowohl im systolischen wie im diastolischen Zustand (namentlich bei langsamem Herzschlag, bei dem es zu vollständiger Erschlaffung des Ventrikels kommt). Solche Schwankungen finden wir unter der Einwirkung gewisser Drogen: Alkalien vermehren die Tonizitität des Ventrikels, Säuren vermindern sie. Wie die Alkalien wirken Digitalin, Veratrin, wie die Säuren Muskarin (GASKELL*)).

Wir haben bisher die Wirkung von Reizen auf den stillstehenden Herzmuskel betrachtet. Wir kommen nunmehr zur Erörterung der Einwirkung von Reizen auf das in normaler Tätigkeit begriffene, auf das schlagende Herz. Die Gesamtrevolution einer Herzabteilung, z. B. des Ventrikels, teilen wir bekanntlich ein in 1. systolische Phase, 2. diastolische Phase, 3. Pause. Der Effekt einer künstlichen Reizung ist nun sehr verschieden je nach der Phase der Herzrevolution, in der der Reiz das Herz (bezw. den einzelnen Herzabschnitt) trifft. Wenn wir den Reiz (z. B. einen kräftigen Öffnungsinduktionsschlag) in der Pause einwirken lassen, so entsteht eine vollständige „Extrazuckung". Lassen wir den Reiz in der Diastole einwirken, so erfolgt ebenfalls eine Zuckung, die auf den absteigenden Teil der vorhergehenden Kontraktionskurve des Ventrikels aufgesetzt ist. Erfolgt der Reiz gleich zu Anfang der Diastole, so ist die Extrazuckung klein und die Latenz derselben beträchtlich; die Extrasystole ist um so größer und folgt dem Reiz um so schneller, je weiter vorgeschritten die Diastole im Reizungsmoment ist. Bringen wir den Reiz am Ventrikel während der Systole desselben an, so ist die Reizung ohne jeden sichtbaren Effekt. Der Ventrikel (und ebenso jede andere Herzabteilung) ist also während seiner Kontraktion „refraktär" gegen (direkt oder indirekt — z. B. vom Vorhof her —) ihm zugeführte Reize: „refraktäre Periode" MAREYS. Wir beobachten aber noch eine weitere Reihe eigentümlicher Erscheinungen, die sich mit diesem höchst interessanten Verhalten der Herzmuskulatur verknüpfen. Auf jede durch einen künstlich eingeschobenen Reiz herbeigeführte Extrasystole folgt eine Ruhezeit, durch die sich der gestörte Herzrhythmus wiederherstellt: „kompensatorische Pause" (s. Fig. 109). Die der Extrasystole folgende Pause ist genau um ebensoviel zu lang, als die Dauer der vorhergehenden spontanen Periode durch das Einfallen der Extrasystole verkürzt wurde: die Summe der Dauer der letzten spontanen und der Extraperiode beträgt das Doppelte von der Dauer einer normalen Periode:

---

*) The contraction of cardiac muscle. In „Textbook of physiology", ed. by SCHÄFER, Vol. II, p. 195.

„**Gesetz von der Erhaltung der physiologischen Reizperiode**" — ENGELMANN. Die Ursache der kompensatorischen Pause liegt in der refraktären Periode: Wenn bald nach der durch den eingeschalteten Reiz hervorgerufenen Extrasystole die nächste, normale Erregung vom Vorhof her anlangt, ist der Ventrikel noch unerregbar. Es kommt jetzt nicht zu einer Ventrikelsystole: eine solche erfolgt erst auf die **zweite** vom Vorhof her zugeleitete Erregung.

Die auf eine Extrasystole — nach der kompensatorischen Pause — folgende nächste spontane Systole zeigt, wie LANGENDORFF nachwies, eine auffallende Verstärkung: „**kompensatorische Systole**". Die Pulsgröße ist um so bedeutender, je kleiner die voraufgegangene Extrasystole gewesen ist; sie spielt also in bezug auf die Pulsgröße offenbar eine ähnliche Rolle, wie die kompensatorische Pause in bezug auf den Rhythmus: „**Gesetz von der Konstanz der Herzarbeit**" — LANGENDORFF.

Fig. 109. Myogramme des Froschherzens: Extrasystole und kompensatorische Pause. (Bei *e*, *e* etc. Reizung durch einen Öffnungsinduktionsschlag).

Wir haben in diesem Abschnitt die Tätigkeit des Herzens mit der des Skelettmuskels in Parallele gesetzt. Es hat sich herausgestellt, daß der Herzmuskel in wichtigen Punkten ein von dem Skelettmuskel abweichendes Verhalten zeigt. Fassen wir im nachstehenden die Unterschiede zwischen Herzmuskels und Skelettmuskel nochmals zusammen:

1. Der Skelettmuskel wird normalerweise von seinem Nerven aus in Tätigkeit versetzt. Auf Reizung eines motorischen Nerven erhalten wir eine prompte Zuckung der zugehörigen Muskeln. Wie steht es nun mit dem Herzen? **Gibt es einen motorischen Herznerven?** Die Antwort lautet: **Nein.** Wir kennen keinen Nerven, durch dessen Reizung wir eine Kontraktion des Herzens herbeiführen könnten. Die zum Herzen tretenden Nerven haben eine ganz andere Funktion: sie wirken nur regulierend — nicht erregend — auf die Herztätigkeit ein, teils im augmentatorischen, teils im depressorischen Sinne (s. den Abschnitt über Herznerven.)

2. Wenn ein Skelettmuskel vom Zentralnervensystem abgetrennt wird, so kontrahiert er sich nur noch auf künstlich ihm zugeführte Reize. Das Herz besitzt dagegen **Automatie**: es führt seine Kontraktionen mit normaler Kraft und normalem Rhythmus aus, auch wenn es aus jedem Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem gelöst ist. Dies hatte bereits HALLER erkannt. Er sah, daß das aus dem Körper herausgenommene Herz noch eine beträchtliche Zeit fortpulsiert, und schloß daraus,

daß das Herz die Ursache seiner Bewegung in sich selbst enthalten müsse*). — Im Körper kann das Herz dauernd weiter schlagen, wenn auch seine sämtlichen Verbindungen zum Zentralnervensystem durchtrennt sind. FRIEDENTHAL[229]) glückte es, Kaninchen mehrere Wochen, einen Hund sogar bis 11 Monate nach Durchtrennung sämtlicher zum Herzen tretender Nerven am Leben zu erhalten, ohne daß, abgesehen von schnellerer Ermüdung bei Anstrengungen, irgend auffällige Störungen zu bemerken gewesen wären. BIDDER konnte Frösche nach vollständiger Zerstörung ihres Rückenmarks 10 Wochen lang am Leben erhalten und dabei (durch mikroskopische Untersuchung der Schwimmhaut) das Bestehen eines lebhaften Blutkreislaufes nachweisen.

Der Grad der Automatie in den verschiedenen Herzabteilungen ist verschieden. Wenn man die „Herzspitze" vom Frosch (die unteren zwei Drittel des Ventrikels) abklemmt, so bleibt sie dauernd stehen. BOWDITCH hat Frösche nach dieser Operation bis zum 21. Tage am Leben erhalten und nach Ablauf dieser Frist die Spitze ruhend (dabei reizbar) gefunden. Wenn man um die Grenze von Sinus venosus und Atrien beim Frosch eine Ligatur legt (I. STANNIUSscher Versuch), so bleiben Atrien und Ventrikel stillstehen, während der Sinus venosus regelmäßig fortpulsiert. Der Stillstand dauert aber auch beim Frosch nicht länger als $^3/_4$ Stunden, dann fängt das Herz wieder spontan zu pulsieren an (allerdings in anderem Rhythmus wie der Sinus venosus). Beim Warmblüter dauert der Stillstand des Ventrikels sogar nur einige Minuten: der Ventrikel des Säugers besitzt also stärkeren Automatismus als der des Frosches. Den stärksten Grad des Automatismus besitzt der Sinus venosus inklusive der Endigungen der großen Venen in denselben, das „Venenende" des Herzens. Jeder kleinste Teil desselben vermag in physiologischer Kochsalzlösung stundenlang mit normalem Rhythmus sich zu kontrahieren.

Wenn man an einem durch die I. STANNIUSsche Ligatur zum Stillstand gebrachten Herzen eine Ligatur in der Atrioventrikularfurche anlegt (II. STANNIUSsche Ligatur), so beginnt der Ventrikel wieder zu schlagen — allerdings in anderem Rhythmus als der Sinus venosus. Der Grund ist folgender: Es sind außer dem Sinusgebiet auch noch die aus der Wand des embryonalen Canalis auricularis hervorgegangenen Muskelpartieen, der sogenannte Atrioventrikulartrichter, durch erhöhte Neigung zu automatisch-rhythmischer Tätigkeit ausgezeichnet. Im allgemeinen lassen aber die vom Sinusgebiet normalerweise ausgehenden, frequenteren Kontraktionswellen die vom Atrioventrikulartrichter kommenden Erregungen nicht manifest werden. Fallen die Erregungen vom Sinusgebiet her fort, so tritt der Automatismus des Atrioventrikulartrichters zutage, indem (nach $^3/_4$ Stunden etwa) Ventrikelkontraktionen, in langsamerem Rhythmus als normal, anheben. Ein Stich in die Atrioventrikulargrenze oder auch eine Ligatur um dieselbe (eben die zweite STANNIUSsche Ligatur) können als Reiz dienen, so daß diese Kontraktionen alsbald ausgelöst werden.

Wie entstehen nun die automatischen Reize im Herzen bezw. im Sinus venosus, von dem sie ja, wie des öfteren schon betont, ihren Ausgang nehmen? Daß die Reize automatische sind, soll natürlich nicht bedeuten, daß sie „von selbst" entstehen; es soll vielmehr damit nichts

*) Diesen Satz finden wir übrigens mit voller Klarheit bereits bei GALEN ausgesprochen, der sagt: Ipsum cor nihil nervis ad suam functionem indigere, superest, vim pulsatilem ex ipsius cordis corpore oriri.

anderes gesagt werden, als daß sie ohne nachweisbare äußere Veranlassung, aus im Herzen selbst gelegenen Ursachen, entstehen. Von Haller war die Meinung ausgesprochen worden, daß der Reiz für die Tätigkeit des Herzens in dem ihm zuströmenden Blute gegeben sei. Diese Hallersche „Blutreiztheorie" hat bis in die neuere Zeit Vertreter gefunden (Schiff, Goltz). Das in die Herzhöhlen eindringende Blut sollte das Herz reizen und dadurch zur Zusammenziehung veranlassen. Die einer jeden Systole folgende Diastole fand ihre natürliche Erklärung durch die bei jeder Kontraktion erzeugte Entleerung der betreffenden Herzabteilung und die dadurch herbeigeführte Beseitigung des Blutreizes, — die typische Aufeinanderfolge der Zusammenziehungen der Vorhöfe und Kammern in der Wegrichtung, die das Blut einschlägt. Freilich sind die Anhänger der Blutreiztheorie sehr verschiedener Meinung darüber, ob das Blut den Herzmuskel direkt oder seine motorischen (oder gar sensiblen) Nerven errege, ob das in den Herzhöhlen befindliche oder das in den Koronargefäßen kreisende Blut den Erreger darstelle, ob das arterielle oder das venöse Blut der Erreger sei, ob sein Sauerstoff oder seine Kohlensäure oder ein anderer seiner Bestandteile, ob schließlich gar sein mechanischer Einfluß als reizendes Moment betrachtet werden müsse*). Volkmann hat bereits im Jahre 1850 die dahin zielenden Bestrebungen kritisiert und ihre Unhaltbarkeit bündig bewiesen. Er hat klar auseinandergesetzt, daß die zur Stütze derselben angeführten Beobachtungen und Versuche nur beweisen, daß das Herz zur Aufrechterhaltung seiner Leistungsfähigkeit der Blutversorgung bedürfe, daß aber nicht daraus hervorgehe, daß diese eine die Herztätigkeit auslösende Bedingung sei. Langendorff hat bei seinen Versuchen am isolierten Säugetierherz darauf hingewiesen, daß aus der bewiesenen Möglichkeit, das vom blutigen Inhalt seiner Hohlräume gänzlich befreite Herz durch alleinige Speisung seiner Koronargefäße lange am Leben zu erhalten, unbedingt gefordert werden müsse, daß beim Warmblüter das die Innenräume des Herzens erfüllende Blut die Ursache des Herzschlages nicht sein könne. Die Annahme, daß das Blut der Kranzgefäße diese Rolle spiele, wird widerlegt durch die Beobachtung, daß auch die völlig anämische Herzwand — wenigstens eine zeitlang — sich zu kontrahieren fortfährt. Das isolierte Frosch- oder Schildkrötenherz vermag, auch wenn es gänzlich seines Inhaltes beraubt ist, durch Stunden bezw. Tage sich zu kontrahieren. — In der neuesten Zeit haben Howell und Löb die „Blutreiztheorie" wieder aufgenommen. Sie sehen die Erreger der rhythmischen Aktion des Herzmuskels in gewissen anorganischen Stoffen des Blutes. Nach Howell sollen es die Ca-Ionen, nach Löb die Na-Ionen sein, die den automatischen (?!) Reiz für den Herzmuskel darstellen. Aber auch hier gilt der Satz, daß in jenen im Blute bezw. in der künstlichen Nährlösung enthaltenen Ionen nur gewisse Bedingungen, nicht die auslösenden Ursachen des Herzschlages gegeben sind. — Tatsächlich sind es autochthon im Herzen selbst entstehende Reize, die den Herzschlag veranlassen, Reize, die durch den Stoffwechsel des Gewebselementes — sei es Muskel- oder Nervenzelle — an Ort und Stelle als Produkt der vitalen Dissimilation entstehen: „Das Lebensprodukt der Zelle ist ihr Erreger" (Langendoref). Man hat sich zu denken, daß in dem Venenende des

*) Vgl. Langendorff, Herzmuskel und intrakardiale Innervation. In „Ergebnisse der Physiologie", I. Bd., 2. Abt., S. 323 f.

Herzens (das ja allgemein als der Ursprungsort der automatischen Herzreize angesehen wird) durch den Stoffwechsel der Zellen eine kontinuierliche Erzeugung von Herzreizen stattfindet, die, sobald sie zu einer gewissen Höhe gediehen sind, eine Kontraktionswelle auslösen. Jede Systole beraubt die Muskelsubstanz vorübergehend ihrer Kontraktilität und ihres Leitungsvermögens, indem sie sämtliche vorhandenen wirksamen Stoffwechselprodukte zerstört. Erst wenn diese sich wieder bis zu einem gewissen Maße angehäuft haben, Kontraktilität und Leitvermögen zurückgekehrt sind, tritt wieder eine neue Entladung auf.

3. Das Herz besitzt des weiteren Rhythmizität: es kontrahiert sich auf die autochthon in ihm entstehenden Reize in rhythmischer Folge von großer Regelmäßigkeit, die nur durch intensive, von außen einwirkende Erregungen (insbesondere durch Reizung der zum Herzen tretenden Nerven) gestört werden kann; ebenso hat das Herz die Neigung, von außen kommende Reize, insbesondere Dauerreize, mit rhythmischen Zusammenziehungen zu beantworten. Die verschiedenen Herzabteilungen besitzen verschieden starke Rhythmizität. Die abgeklemmte Herzspitze vollführt auf einen Einzelreiz eine einzelne Zuckung; Vorhof und Sinus venosus dagegen (bei künstlich zum Stillstand gebrachten Herzen) verfallen auf Einzelreize gern in rhythmische Kontraktionen. Übrigens äußert sich die Rhythmizität auch an der isolierten Herzspitze. Dieselbe vermag (wie oben bereits erwähnt) rhythmische Tätigkeit zu entfalten: 1. wenn man rasch sich folgende Einzelreize durch sie hindurchschickt; 2. wenn man sie mit einem konstanten Strome durchströmt; 3. wenn man Blut oder Salzlösung unter Druck auf sie einwirken läßt; 4. wenn man sie chemisch reizt (durch Auflegen eines kleinen Kochsalzkriställchens, durch Annäherung eines mit Ammoniakwasser befeuchteten Fließpapierstreifens etc.). Übrigens kann auch die Skelettmuskulatur durch chemische Reize in rhythmische Tätigkeit versetzt werden. Läßt man eine Lösung von 5 g NaCl, 2 g $NaHPO_4$, 0,5 g Na_2CO_3 in 1 Liter destillierten Wassers auf einen Froschsartorius einwirken, so beobachtet man bei nicht zu hoher Temperatur (3—19° C) fast ausnahmslos nach kürzerer oder längerer Zeit den Beginn rhythmischer Zuckungen des eingetauchten Muskels*). Rhythmizität ist auch sonst weitverbreitet. Die Flimmerzellen zeigen ausgeprägte rhythmische Tätigkeit; auf Grund von chemischen oder thermischen Reizen können rhythmische Reflexbewegungen an Tieren auftreten; das Atemzentrum sendet rhythmische Impulse aus etc. etc.

Unter den Herzabteilungen zeigt der Sinus venosus wie den stärksten Automatismus, so die ausgesprochenste Rhythmizität. Es fragt sich nun, ob die von dem Ursprungsort der automatischen Herzreize ausgehenden Erregungen diskontinuierliche oder ob sie kontinuierliche sind, die erst im Ventrikel (bezw. Vorhof) in diskontinuierliche verwandelt werden. GASKELL entschied dies in folgender Weise: Durch Erwärmung kann man die Erregbarkeit eines Muskelpräparates steigern. Wenn man das ganze Herz erwärmt, nimmt die Pulsfrequenz zu. GASKELL erwärmte nun mittels einer geeigneten Vorrichtung teils den Ventrikel, teils den Sinus venosus isoliert. Wenn auf den Ventrikel ein kontinuierlicher Reiz einwirkte, der erst in jenem in einen diskontinuierlichen umgewandelt würde, so war anzunehmen, daß isolierte Erwärmung des Ventrikels den Herzschlag beschleunigen würde. Dies war aber nicht der Fall. Die Pulsfrequenz des Ventrikels nimmt vielmehr nur dann zu, wenn der

*) BIEDERMANN, Elektrophysiologie. Jena 1895, S. 90.

Sinus venosus erwärmt wird. Damit ist erwiesen, daß von diesem diskontinuierliche Reize zu Atrien nnd Ventrikel gehen.

4. Für den Herzmuskel ist eigentümlich das „Alles- oder Nichts-Gesetz“: der Minimalreiz ist gleichzeitig Maximalreiz; durch Steigerung des Reizes kann man keine Verstärkung der Kontraktion erzielen (s. oben). Eine Ausnahme von diesem Gesetz finden wir nur bei dem Herz von Krustazeen; hier wird bei stärkerem Reiz auch eine höhere Zuckung beobachtet. Nach LANGENDORFF*) gilt das „Alles- oder Nichts-Gesetz“ auch für Pflanzenteile, z. B. für das Blatt der Dionaea muscifera; auch bei gewissen, vom Nerven aus gereizten, glatten Muskeln (Dilatator pupillae) ist die Reizdistanz für minimale und maximale Wirkungen nur sehr gering. (Übrigens ist zu betonen, daß auch beim Skelettmuskel der Abstand zwischen minimaler und maximaler Reizstärke durchaus kein so großer ist.)

5. Das Herz zeigt bei rasch sich folgenden Reizen keine Superposition der Zuckungen und demgemäß keinen Tetanus (s. oben).

6. Der Ventrikel bezw. Vorhof büßt während der Systole seine Erregbarkeit (wie auch die Leitfähigkeit) ein: refraktäre Periode. Auf eine (in der Diastole herbeigeführte) Extrasystole folgt eine kompensatorische Pause. Die einer solchen Pause folgende Systole (kompensatorische Systole) ist kräftiger als die letzte spontane Systole (s. oben).

Die letztgenannten drei Eigentümlichkeiten des Herzmuskels stehen miteinander in engstem Zusammenhang. Sie basieren auf der Eigenschaft des Herzens, auf einen Reiz „alles oder nichts“ zu geben. Wenn der ruhende Herzmuskel**) auf einen Reiz entweder gar nicht oder gleich mit einer maximalen Kontraktion antwortet, so kann dies nur so aufgefaßt werden, daß er bei jedem wirksamen Anstoß alle ihm gerade zur Verfügung stehende Energie entladet. Nehmen wir an, daß die Entladung darin bestehe, daß ein angesammelter chemischer Energievorrat durch einen dissimilatorischen Akt (HERING) — Katabolismus (GASKELL) in kinetische Energie umgewandelt wird, so wird der Herzmuskel neuen Anstößen erst dann wieder zugänglich sein können, wenn durch assimilatorische Prozesse in ihm eine Kompensation des Energieverlustes eingetreten ist. Er wird also während eines gewissen Teiles der Systole einem neuen Reiz gegenüber refraktär sein müssen und auch spätere Reize mit um so kleineren Extrazuckungen beantworten, in ein je früheres Stadium sie fallen. Damit hängt natürlich auch bei dem unter dem Einfluß periodischer Reize pulsierenden, von interkurrenten Extrareizen getroffenen Herzmuskel die Existenz der kompensatorischen Ruhe zusammen. Mit dem Bestehen der Refraktärphase ist offenbar die Unfähigkeit des normalen Herzens, in Tetanus zu geraten, verknüpft, da durch jene bewirkt wird, daß jede Kontraktion völlig abgelaufen sein muß, wenn ein neuer Reiz wirksam werden soll***).

Über Refraktärphase und kompensatorische Pause hat ENGELMANN sorgfältige, höchst bedeutsame Untersuchungen angestellt. Er beobachtete die refraktäre Periode und kompensatorische Pause am Vorhof so gut wie am Ventrikel. Auch an der isolierten Herzspitze konnte ENGELMANN die kompensatorische Pause nachweisen gegen KAISER[88]) und DASTRE[115]); nur darf die Herzspitze nicht, wie KAISER und DASTRE es getan, durch Dauerreize oder hochfrequente Wechselströme zum Schlagen

---

*) Herzmuskel und intrakardiale Innervation, S. 288.

**) Vgl. LANGENDORFF, Herzmuskel und intrakardiale Innervation, S. 289.

***) Es ist von Interresse, daß bei der Muskarinvergiftung, bei der WALTHER künstlich Tetanus am Herzen erzeugen konnte, die Refraktärperiode verkürzt ist.

gebracht sein. Pulsiert die Spitze infolge mäßig starker distanter, rhythmischer Einzelreize, so tritt nach erfolgreichen Extrareizen die Pause jedesmal ein. — Am Sinus venosus ist im Gegensatz zu Atrien und Ventrikel eine kompensatorische Pause nach ENGELMANN nicht zu konstatieren. Hier hat das Gesetz von der Erhaltung der physiologischen Reizperiode keine Geltung. Am Venenende des Herzens folgt auf eine Extrasystole eine Pause von normaler Dauer (nicht länger als die Dauer zwischen zwei gewöhnlichen Systolen). Der Mangel der kompensatorischen Pause im Sinusgebiet beweist, daß dasselbe seine normalen Erregungen nicht wie der Vorhof und Ventrikel von außen her periodisch empfängt. Vielmehr werden im Sinusgebiet Erregungen kontinuierlich produziert; dieselben führen jedesmal zum Entstehen einer Reizwelle, sowie die durch die vorhergehende Systole geschwächte Reaktionsfähigkeit sich wieder hergestellt hat. Aus der Refraktärperiode erklärt sich somit auch die Rhythmizität des Herzens, seine periodische Aktion bei dauernd wirkenden Reizen. An dem venösen Ende des Herzens werden die primären Antriebe für die Herztätigkeit in der Form von Dauerreizen erzeugt, in periodische Reize umgewandelt und als solche den übrigen Teilen des Herzens übermittelt (ENGELMANN).

Am isolierten Warmblüterherzen wie am Menschen werden zuweilen spontane Unregelmäßigkeiten beobachtet, die sich genau unter demselben Bilde darstellen und in derselben Weise sich kompensieren, wie die durch künstliche Reize erzeugten Extrasystolen*). Diese Tatsache eröffnet einen weiten Ausblick auf die Erklärungen mancher allorhythmischen Störungen der Herztätigkeit beim Menschen, besonders des Pulsus bigeminus und intermittens. WENCKEBACH hat diese Verhältnisse ausführlich behandelt und, auf zahlreiche Beobachtungen am Menschen sich stützend, diese Pulsformen, wie vor ihm LANGENDORFF, auf das Auftreten von Extrasystolen und kompensatorischen Pausen zurückgeführt. H. E. HERING hat von demselben Standpunkt die von ihm als myoerethisch bezeichneten Unregelmäßigkeiten des Herzschlages einer sorgfältigen Analyse unterzogen. Am Warmblüterherzen vermochte HERING durch interkurrente mechanische oder elektrische Reize wahre Bigemini künstlich zu erzeugen. Für das Menschenherz nimmt HERING an, daß hier abnorme, an der Herzkammer angreifende Reize, beruhend auf abnormen, ihrer Entleerung sich entgegensetzenden Widerständen, vorzeitige Extrasystolen hervorrufen können, die dann in der Form des Pulsus bigeminus und trigeminus sich darstellen. LANGENDORFF gibt die Möglichkeit einer solchen Entstehung der genannten Pulsformen zu; er betont aber, daß auch unter Bedingungen, bei denen von Hemmung der Entleerung usw. nicht die Rede sein kann, z. B. beim isolierten, künstlich ernährten Warmblüterherzen, solche Pulsformen auftreten können. Ursache ist hier unzureichende Ernährung des Herzens, insbesondere Sauerstoffmangel. Die genannten abnormen Pulsformen können offenbar aus sehr verschiedenen Ursachen entstehen. Sicher sind nicht etwa nervöse Störungen immer die Ursache.

---

*) Vgl. LANGENDORFF, Herzmuskel und intrakardiale Innervation, S. 296.

Neurogene und myogene Theorie der Herztätigkeit. Wie in dem Vorstehenden ausgeführt wurde, besitzt das Herz 1. Automatismus, d. h. es vermag aus sich heraus, ohne Einwirkung äußerer Einflüsse, Bewegungsreize zu erzeugen; 2. besitzt das Herz Rhythmizität: das Herz, wie seine einzelnen Abteilungen, schlagen auf den natürlichen, in dem Organ selbst entstehenden Reiz, wie auf künstlich zugeführte Reize in rhythmischer Folge; 3. verlaufen die Bewegungen der einzelnen Herzabteilungen in ganz bestimmter, regelmäßiger Reihenfolge: es besteht Koordinationsvermögen; 4. werden Reize von irgendeiner beliebigen Stelle einer Herzabteilung nach allen Richtungen hin fortgeleitet. Sind nun Automatismus, Rhythmizität, Koordinationsvermögen und Leitfähigkeit Eigenschaften des Herzmuskels oder sind sie den im Herzen reichlich vorhandenen Nervenelementen zuzuschreiben?

Daß das Herz ein sehr nervenreiches Organ ist, hatte bereits SCARPA erkannt*). REMAK hat dann (1878) das Vorkommen von Ganglienzellen im Herzen nachgewiesen. Ganglienzellen waren aber längst als die spezifischen Nervenelemente der großen Nervenzentren erkannt, und ihnen wurden und werden mit Recht die spezifischen physiologischen Leistungen der nervösen Zentralorgane zugeschrieben, zu denen in erster Linie die Erzeugung von motorischen Reizen, sei es auf automatischem, sei es auf reflektorischem Wege, gehört. In der Atembewegung hatte man ein anscheinend sehr treffendes Vorbild einer auf automatisch-rhythmischer Erregung von Nervenzentren beruhenden koordinierten Muskelbewegung, in dem verwickelten Akte des Schlingens ein ähnliches, durch reflektorische Erregung koordinierter Nervenzentren vermitteltes Muskelspiel. Der Nachweis von Nervenzellen in den sympathischen Ganglien, insbesondere in den unwillkürlich beweglichen Eingeweiden, wie Magen, Darm, Blase, Uterus, die schon von BICHAT betonte weitgehende funktionelle Selbständigkeit der vom Gangliensystem des Sympathicus versorgten Organe, die durch JOH. MÜLLER u. a. nachgewiesene Möglichkeit, durch künstliche Reizung von peripherischen Ganglien Bewegungen von Eingeweiden auszulösen (JOH. MÜLLER konnte durch Betupfen des Ganglion coeliacum mit Kali causticum die erlöschenden Bewegungen des Kaninchendarms zu neuer Energie anfachen) — dies alles mußte den Analogieschluß nahelegen, daß auch die Herzbewegung auf neurogenem Wege zustande komme, daß in den ganglienzellenhaltigen Nervengeflechten des Herzens der Sitz seiner Automatie und seines Koordinationsvermögens gegeben sei. Fast widerstandslos fand denn auch die scheinbar so wohlgegründete Annahme Eingang und herrschte bald mit der Autorität eines Dogmas**).

Im Herzen des Frosches findet man bekanntlich folgende Gruppen von Ganglienzellen: das REMAKsche Ganglion im Sinus venosus, die LUDWIGschen Ganglien (paarig) in der Vorhofscheidewand und die BIDDERschen Ganglien, zwei große Massen von Ganglienzellen in der Vereinigung von Atrium und Ventrikel gelegen (s. oben Fig. 103). Von

*) Vgl. für die folgende Darstellung GASKELL, „The contraction of cardiac muscle" in SCHÄFERS Textbook of physiology, Vol. II; — ENGELMANN, „Myogene Theorie und Innervation des Herzens" in Deutsche Klinik, Liefg. 104: — LANGENDORFF, „Herzmuskel und intrakardiale Innervation" in Ergebnisse der Physiologie, I. Bd., 2. Abt. — sowie Literaturverzeichnis No. 191 bis 238.

**) ENGELMANN, „Myogene Theorie und Innervation des Herzens", S. 219. Vgl. auch die historische Einleitung in ENGELMANN, „Über die Leitung der Bewegungsreize im Herzen", PFLÜGERS Archiv, Bd. 56, S. 149.

diesen wurde bald dem Remakschen Ganglion eine dominierende Stellung zuerkannt. Wie auch heute noch angenommen, nimmt die Revolution der Herzbewegung von dem Venenende des Herzens ihren Anfang; ferner bleibt, wenn man beim Frosch durch Schnitt oder Ligatur den Sinus venosus von dem übrigen Herzen abtrennt, das letztere stehen, während der Sinus in normalem Tempo weiterschlägt (I. Stanniusscher Versuch). Man stellte also die Lehre auf, daß das Remaksche Zentrum im Sinus venosus als ein automatisches Zentrum fungiere, das Impulse zu dem Muskelgewebe des Herzens aussende und so den Herzschlag verursache.

Wenn man an einem Herzen, das infolge Abbindung oder Abtrennung vom Sinus venosus stillsteht, um die Atrioventrikularfurche eine Ligatur legt (II. Stanniussche Ligatur), so beginnt der Ventrikel wieder zu schlagen. Dies erklärte man daraus, daß durch die II. Stanniussche Ligatur die Bidderschen Ganglien gereizt würden und Impulse zu der Muskulatur des Ventrikels aussendeten. Man verglich die nervösen Zentren im Herzen mit den ebenfalls automatisch und zugleich rhythmisch tätigen Zentren der Atembewegung. In beiden Fällen sei ein dominierendes Zentrum vorhanden, bei der Atmung in der Medulla oblongata (noeud vital), beim Herzen im Sinus venosus (Remaksches Ganglion). In beiden Fällen fänden sich weiterhin subsidiäre, weniger erregbare, sekundäre Zentren, die einen stärkeren Reiz zu ihrer Manifestierung erforderten; dies seien bei der Respiration die mit den auxiliären Respirationsmuskeln verbundenen Zentren, die nur durch eine abnorm starke Venosität des Blutes erregt würden; im Falle des Herzens seien es die Bidderschen Ganglien in der Atrioventrikularfurche, die, normalerweise untätig, fähig wären, durch einen genügend starken Reiz erregt zu werden.

Die weitere Frage war nun: Sendet das dominierende Zentrum im Sinus venosus diskontinuierliche Reize, oder sendet es einen kontinuierlichen Impuls aus, auf den der Herzmuskel, kraft seiner eigentümlichen Organisation, mit rhythmischen Kontraktionen antwortet? Bernstein hatte gezeigt, daß, wenn man die unteren zwei Drittel des Ventrikels des Froschherzens (die nach der allgemeinen Meinung keine Ganglienzellen enthalten) von dem oberen Drittel abbindet oder abquetscht, die auf diese Weise von dem übrigen Herzen abgetrennte „Herzspitze" dauernd in Stillstand verharrt. Bald aber wurde gezeigt, daß die Herzspitze auf Dauerreize (Durchströmung mit konstantem Strom, Einwirkung von Druck, von Pharmacis) sich rhythmisch kontrahiert. Die Rhythmizität mußte also als eine Eigenschaft der (ganglienzellenfreien) Muskulatur des Herzens anerkannt werden. Es wurde daher angenommen, daß die Impulse, die das Zentrum im Sinus venosus aussende, nicht diskontinuierliche, sondern kontinuierliche seien, und daß der Herzmuskel auf diesen kontinuierlichen Reiz mit rhythmischen Kontraktionen antworte.

Die Tätigkeit der einzelnen Herzabteilungen: Sinus venosus, Atrium, Ventrikel entwickelt sich in typischer, regelmäßiger Aufeinanderfolge. Die Kontraktion sämtlicher Muskelfasern ein und desselben Herzabschnittes erfolgt scheinbar gleichzeitig; zwischen der Kontraktion der verschiedenen Herzabschnitte, insbesondere von Atrium und Ventrikel, besteht eine kurze Pause. Die Koordination der Herzbewegungen wurde folgerichtig den in dem Herzen vorhandenen nervösen Zentren zugeschrieben. Gegen die Annahme einer vom Sinus aus über das Herz fortlaufenden Kontraktionswelle wurde die Pause zwischen Atrien- und Ventrikelkontraktion angeführt. Helmholtz hatte die außerordentliche Langsamkeit der Reiz-

übertragung in der grauen Substanz zentraler nervöser Organe im Gegensatz zu der schnellen Reizleitung durch den Muskel erwiesen. Es wurde daher die Pause zwischen der Kontraktion des Vorhofs und des Ventrikels erklärt durch die Verzögerung, die der Impuls bei der Passage durch die BIDDERschen Ganglien erleide. Die Leitung des Impulses zu den Muskelzellen sollte durch die Nervenfasern, von denen jene allseitig umsponnen werden, erfolgen.

Die neurogene Lehre des Herzschlages lautete schließlich: Ein automatisch-tätiges motorisches Zentrum, am Venenende des Herzens gelegen, sendet einen kontinuierlichen Impuls entlang von Nervenfasern zu Vorhof und Ventrikel, die diesem Impuls, dank ihrer Organisation, mit rhythmischen Kontraktionen entsprechen; die Zäsur zwischen Vorhof- und Ventrikelkontraktion ist verursacht durch die Verzögerung, die der Impuls bei seinem Durchgang durch die BIDDERschen Ganglien erfährt.

Eine Anzahl von Tatsachen über den Einfluß von extrakardialen Nerven auf das Herz schien sich ebenfalls nur durch die Annahme von nervösen Zentralorganen im Herzen, an die jene Nerven herantreten, erklären zu lassen. Dahin gehört vor allem die berühmte Entdeckung der Gebrüder WEBER von der herzschlaghemmenden Wirkung des Vagus. Daß Reizung eines zu einem motorischen Endorgan führenden Nerven Stillstand der Bewegung herbeiführen könne, mußte in der Tat höchst wunderbar erscheinen. Für die Wirkungen der herzhemmenden wie der herzbeschleunigenden Fasern kannte man bis dahin nur in hemmenden und beschleunigenden Nerveneinflüssen auf Nervenzentren (Atemzentrum. motorische Zentren in Rückenmark) Analogien. Die Erfolge der gleichzeitigen Reizung von Vagis und Accelerantes wiesen sogar auf räumlich verschiedene nervöse Angriffspunkte im Herzen hin.

Die Annahme von nervösen Zentralapparaten im Herzen schienen schließlich die mannigfaltigen, höchst auffälligen Wirkungen von Giften auf das Herz zu erfordern, denen wohl verwandte Wirkungen auf nervöse Zentralorgane, nicht aber auf ganglienfreie Muskeln an die Seite gestellt werden konnten.

Die neurogene Theorie der Herztätigkeit erschien so plausibel, alle Erscheinungen fügten sich ihr anscheinend so zwanglos ein, daß die Lehre, ohne daß sie eigentlich je streng bewiesen wurde, durch Jahrzehnte hindurch fast wie ein Dogma herrschte. Der erste Angriff gegen die neurogene Lehre erfolgte 1882 von englischer Seite aus, durch den ausgezeichneten Physiologen GASKELL. GASKELL zeigte an dem zu solchen Versuchen besonders geeigneten Herzen der Schildkröte, daß die Reizleitung im Herzen nicht durch die (bei der Schildkröte isolierbaren) Herznerven stattfinde, sondern daß die von dem Venenende des Herzens ausgehende Kontraktionswelle auf muskulärem Wege sich über das Herz verbreite, dabei an der Grenze zwischen Sinus venosus und Atrium, sowie besonders zwischen Atrium und Ventrikel infolge eines, durch mehr embryonal gestaltete Muskelbrücken gesetzten „Blockes" eine Unterbrechung erfahrend. Zehn Jahre später wurde dann von deutscher Seite, insbesondere von KREHL, ROMBERG, HIS, die Bedeutung der Muskulatur für den Herzschlag hervorgehoben; von HIS wurde gezeigt, daß das embryonale Herz bereits rhythmisch und automatisch funktioniere,

bevor Ganglienzellen in demselben nachzuweisen seien. Vor allem aber war es Engelmann, der in zielbewußter, ins einzelne gehender Forscherarbeit nachzuweisen suchte, daß sowohl Reizleitung wie Reizerzeugung wie Koordinationsvermögen als Eigenschaften der Herzmuskelfasern anzusehen seien. Die von Engelmann ausgebaute „mygogene Lehre der Herztätigkeit" zeichnet sich durch große Folgerichtigkeit und Geschlossenheit aus; sie hat — nach anfänglichem heftigen Widerstreben — eine immer zahlreichere Anhängerschaft gefunden und scheint bald die herrschende sein zu sollen.

Die myogene Lehre der Herztätigkeit wird von Engelmann in folgender Weise zusammengefaßt:

„Muskelzellen des Herzens, nicht intrakardiale Ganglien, erzeugen die motorischen Reize für die normalen Herzschläge. Ein automatisch-motorisches Nervenzentrum im Herzen besteht nicht, die Muskeln selbst sind das exzitomotorische Zentralorgan.

Indem die um die Mündungen der großen Herzvenen liegenden Muskelfasern in höherem Maße als die übrigen automatisch reizbar sind, entsteht die systolische Zusammenschnürung der Herzhöhle stets zuerst an den am meisten stromaufwärts gelegenen Stellen und pflanzt sich von hier peristaltisch bis an den Ursprung der großen Schlagadern fort, wird also das Blut in der erforderlichen Richtung vorwärts getrieben.

Die Fortpflanzung des motorischen Reizes erfolgt durch direkte Mitteilung von Muskelzelle zu Muskelzelle: denn diese sind nicht durch isolierende Membranen oder Zwischenräume voneinander getrennt, sondern bilden durch das ganze Herz hindurch eine einzige, physiologisch leitende, kontraktile Masse.

Innerhalb jeder einzelnen Herzabteilung (große Venen, Sinus, Atrium, Ventrikel, Bulbus arteriosus beim Froschherzen) findet die Leitung des motorischen Reizes durch die Muskelzellen sehr rasch statt; die Zellen dagegen, welche die verschiedenen Brücken zwischen den einzelnen, in der Richtung des Blutstromes aufeinanderfolgenden Abteilungen bilden (Gaskells „Blockfasern"), leiten langsam in der Weise von glatten oder embryonalen Muskeln. Infolge hiervon zieht jede einzelne Herzabteilung sich als ein Ganzes so gut wie gleichzeitig zusammen, kann aber die Systole jeder stromabwärts folgenden erst nach einer merklichen, zur Überführung des Blutes aus der einen in die andere Herzabteilung genügenden Zeit erfolgen.

In den Muskelfasern liegt endlich auch schon die Periodizität der Herztätigkeit, der regelmäßige Wechsel zwischen Systole und Diastole mit Notwendigkeit begründet."

Wir stellen im nachfolgenden die myogene Lehre der Herztätigkeit dar, wie sie von Gaskell begründet und von Engelmann ausgebaut worden ist. Wir beginnen mit der Frage der **Reizleitung**, von der ja auch die Untersuchungen sowohl von Gaskell wie von Engelmann ausgegangen sind.

GASKELL*) stellte seine Untersuchungen am Herzen der Schildkröte an. Dasselbe zeigt (wie das Froschherz) einen deutlich abgegrenzten Sinus venosus, in den die Venae cavae anterior und posterior einmünden. Venensinus und Atrien, sowie Atrien und Ventrikel sind durch Muskelfasern, die nach GASKELL einen mehr embryonalen Bau aufweisen, verbunden. Die zum Ventrikel ziehenden Nerven verlaufen nicht, wie beim Frosch, paarig in der Ventrikelscheidewand; sie sind vielmehr zu einem in einer besonderen, zentralen Vorhofspartie gelegenen Strang vereinigt (Nervus coronarius), der sich leicht von dem muskulösem Vorhofgewebe isolieren läßt (s. Fig. 110). Man kann nun entweder diesen Nerv durchtrennen und nur den muskulösen Teil des Vorhofs, oder auch nur eine schmale Brücke desselben bestehen lassen: dann wird an dem regelmäßigen Rhythmus, der typischen Aufeinanderfolge der Kontraktion von Sinus, Atrium und Ventrikel nichts geändert — oder man durchtrennt den ganzen Vorhof außer dem Nerven, sodaß Sinus und Ventrikel nur durch diesen verbunden sind: dann zeigt der Ventrikel (und der mit ihm verbundene Teil des Vorhofs) einen von dem des Sinus durchaus unabhängigen Rhythmus. Daraus geht hervor, daß die von dem Sinus venosus ihren Ursprung nehmende Kontraktion nicht auf der Bahn des Nerven, sondern auf muskulärem Wege weitergeleitet wird, daß eine am Venenende des Herzens beginnende Kontraktionswelle über den ganzen Herzmuskel bis zu dessen arteriellem Ende verläuft. Wenn von dem Vorhof (etwa in dessen Mitte) immer mehr und mehr durchtrennt wird, sodaß nur noch eine ziemlich schmale Muskelbrücke bestehen bleibt, so entsteht eine deutliche Pause, wenn die Kontraktionswelle die Brücke erreicht, ganz ähnlich der Pause, die zwischen der Kontraktion von Atrium und Ventrikel eingeschaltet ist: es ist, als wenn an der verengten Stelle ein das Fortschreiten der Welle hemmender Block eingeschaltet wäre. (Dieses Verhalten erinnert sehr an die Resultate der Versuche von ROMANES an Medusen*): Wenn ROMANES den muskulösen Medusenmantel einschnitt, so daß nur noch eine schmale Brücke der längsverlaufenden Muskulatur übrig blieb, so wurde die über die Längsmuskulatur verlaufende Kontraktionswelle an dieser Stelle, dem „Block“, durch eine Pause unterbrochen.) Wird die Verbindungsbrücke zwischen den beiden Abschnitten des Vorhofes noch schmäler, der „Block“

A

Fig. 110. Herz der Schildkröte — nach GASKELL. *S* Sinus venosus; *A*, *A* Atrien; *V* Ventrikel; *J* Verbindungsteil der beiden Atrien, *C* Vena coronaria; daneben der Sinus u. Ventrikel verbindende Koronarnerv.

*) S. GASKELL, „The contraction of cardiac muscle“, p. 173.

**) ROMANES, Preliminary observations on the locomotor system of medusae. Philosophical Transactions, Vol. 166, p. 269.

also noch stärker gemacht, so vermag nicht jede Kontraktionswelle den Block zu passieren, und es erfolgt immer nur auf jede zweite Vorhof- (und Sinus-) Kontraktion eine Ventrikelkontraktion. Wird der „Block“ noch stärker gemacht, so vermag nur jede dritte oder vierte Kontraktion zu passieren, und schließlich, wenn der „Block“ ein „absoluter“ wird, so vermag ihn die Reizwelle gar nicht mehr zu durchbrechen: dann steht der Ventrikel (wie beim I. STANNIUSschen Versuch) still — aber nur eine Zeitlang, dann beginnt er wieder in einem eigenartigen, von dem des Sinus und anhängenden Stück des Atriums ganz unabhängigen Rhythmus zu schlagen. — Ein ganz ähnliches Resultat kann man am Froschherzen erhalten, wenn man an der Atrioventrikularfurche eine Klemme mit einer feinen Schraube anlegt: Wenn man die Schraube allmählich anzieht, sieht man erst nur jede zweite, später nur jede dritte oder vierte Kontraktion vom Vorhof zum Ventrikel hinüberschreiten, bis schließlich der Block „absolut“ wird. Man kann nun jeden Teil des Herzmuskels in gleicher Weise blockieren: legt man die Klemme am Ventrikel des Froschherzens, zwischen Basis und Herzspitze, an, so sieht man beim Zuziehen der Klemme die Herzspitze sich erst bei jeder zweiten, dritten, vierten Kontraktion der Basis zusammenziehen. — An der Herzspitze können Nervenstämme und Ganglienzellen keine Rolle spielen, weil sie hier gar nicht vorhanden sind.

Aus seinen Versuchen zieht GASKELL den Schluß, daß die Reizleitung im Herzen auf rein muskulärem Wege erfolge, und daß durch eine Beeinträchtigung der leitenden Muskelsubstanz ein „Block“, eine Verzögerung der Reizleitung, entstehe. Einen solchen Block nimmt nun GASKELL in der Atrioventrikularfurche als normalerweise bestehend an. Nach ihm sind Atrium und Ventrikel (wenigstens an bestimmten Stellen) durch Muskulatur verbunden; diese Muskulatur ist aber nicht identisch mit der rasch leitenden, prompt sich kontrahierenden Muskulatur des Vorhofs oder des Ventrikels, sie ist vielmehr als Überrest des embryonalen Canalis auricularis von anderer, relativ embryonaler Beschaffenheit und leitet deshalb im Vergleich zu der übrigen Herzmuskulatur nur sehr langsam. Die Kontraktionswelle verläuft sehr schnell über das „ausgebildete“ Muskelgewebe des Atriums und Ventrikels, aber nur langsam über das „embryonale“ Muskelgewebe des Atrioventrikularringes: hier entsteht ein „Block“, und dieser Block erklärt die Zäsur in der Kontraktionswelle zwischen Vorhof und Ventrikel. GASKELL zeigte noch, daß, wenn man am Schildkrötenherzen den Atrioventrikularring allmählich, Schnitt für Schnitt, durchtrennt, man die Teile des Ringes, die die meisten Ganglienzellen enthalten (nämlich die Teile, wo die Nervenstämme in den Ring eintreten) entfernen kann, ohne daß die rhythmische Aufeinanderfolge von Vorhof- und Ventrikelkontraktion gestört wird, daß aber eine solche Störung eintritt, wenn man die übrigen Teile durchschneidet, die Ganglienzellen nur spärlich enthalten.

ENGELMANN hat schon vor GASKELL — im Jahre 1875 — durch seinen bekannten „Zickzackversuch“ gezeigt, daß ein irgendwo am Herzen angreifender Reiz allseitig — auf muskulärem Wege — fortgeleitet wird. Zerschneidet man die Herzkammer eines Frosches mit einer scharfen Schere durch zickzackförmige Schnitte in mehrere, jedesmal nur durch eine ganz schmale Brücke von Muskelsubstanz zusammenhängende Stückchen, so kontrahieren sich nach einiger Zeit auf Reizung irgend eines dieser Stücke nacheinander auch die anderen. Es ist ganz gleichgültig, an welchen Stellen die einzelnen Stückchen miteinander zusammen-

hängen; Bedingung ist nur, daß sie durch etwas reizbare Muskelsubstanz verbunden bleiben*). Dieser Versuch beweist, daß sich die Erregung in der Herzkammer von jedem Punkte der Muskelsubstanz aus nach jedem anderen Punkte fortpflanzen kann. Der Versuch gelingt wie bei der Kammer so auch bei der Vorkammer und dem Sinusgebiet, und zwar bei dem Herzen aller darauf untersuchten Tierarten. Insbesondere ist in neuerer Zeit der Versuch von PORTER[127]) auch am Warmblüterherzen ausgeführt worden. LANGENDORFF hat mit FONROBERT[79]) an der durch Abquetschung isolierten Spitze des künstlich gespeisten Katzenherzens dargetan, daß eine an irgend einem Punkte angebrachte Reizung nicht nur die betreffende Kammer, sondern beide Ventrikel zu einer gemeinsamen koordinierten Systole veranlaßt.

Früher hatte man angenommen, daß jeder an irgend einer Stelle (z. B. dem Ventrikel) angebrachte Reiz nicht eine lokale Kontraktion hervorrufe, sondern regelmäßig eine ganze, am Sinus venosus beginnende und über Vorhof und Ventrikel verlaufende Herzrevolution zur Folge habe**); sämtliche Teile eines einzelnen Herzabschnittes sollten sich dabei genau gleichzeitig kontrahieren. Dies ist aber nach dem ENGELMANNschen Zickzackversuche falsch. Auch am intakten Herzen ist auf graphischem Wege sowie durch genaue Zeitmessung der die Erregung begleitenden elektrischen Vorgänge mit Sicherheit nachgewiesen worden, daß eine jede wirksame künstliche Reizung des Herzens ausnahmslos zuerst an der Applikationsstelle Erregung auslöst, welche sich von da aus nach allen Richtungen wellenförmig durch das Herz verbreitet, soweit Muskelkontakt stattfindet. — Die ältere Lehre, daß die Koordination der Bewegungen der einzelnen Herzteile durch Nerveneinfluß erfolge, mußte plausibel erscheinen, solange die Anschauung herrschte, daß der Herzmuskel aus lauter einzelnen, durch eine fremdartige Kittsubstanz verbundenen Muskelzellen bestehe; denn wenn die Muskelfasern anatomisch getrennt waren, so mußten sie auch physiologisch isoliert sein und zum Zusammenarbeiten gemeinsamer Innervation bedürfen. Die früher mitgeteilten Untersuchungen von v. EBNER und M. HEIDENHAIN haben aber gezeigt, daß der Bau des Herzmuskels ein ganz anderer ist als man früher angenommen, daß es keine isolierten Herzmuskelzellen gibt, daß vielmehr die Muskelfibrillen benachbarter Zellen ineinander übergehen, daß also die Herzmuskelsubstanz gewissermaßen ein einziges großes Syncytium darstellt.

Wenn die normale Herzrevolution eine Kontraktionswelle darstellt, die auf muskulärer Bahn vom venösen zum arteriellen Ende des Herzens verläuft, so muß es möglich sein, durch Reizung am arteriellen Ende eine in umgekehrter Richtung verlaufende Welle zu erzeugen, wie man eine solche antiperistalische Welle am Ureter wie am Darm erzeugen kann. Man muß also eine umgekehrte Schlagfolge: Ventrikel — Vorhof, herstellen können. Dies gelingt tatsächlich leicht am Herzen des Rochens, der Schildkröte, des Frosches; es ist nur nötig, am arteriellen Herzende einen Rhythmus zu erzeugen, der rascher ist als der normale Rhythmus des Sinusgebietes; denn die Herzrevolution setzt an der Stelle ein, die sich in raschester Folge kontrahiert. GASKELL nimmt das Herz eines großen

*) ENGELMANN, „Myogene Theorie und Innervation des Herzens", S. 230.

**) Danach müßten alle durch künstliche Reizung erzeugten Herzpulse Reflexkontraktionen sein; die Erscheinung würde sich gar nicht anders als durch Annahme einer Vermittelung der Koordination durch intrakardiale Nerven und Ganglien erklären lassen.

Rochens aus dem Körper und schlitzt es auf, sodaß ein langer Gewebsstreifen entsteht: Man kann dann leicht eine peristaltische Welle über den Vorhof ziehen und nach der raschen, scheinbar gleichzeitigen Kontraktion des Ventrikels langsam über den langen muskulären Conus arteriosus verlaufen sehen. Wenn nun der Conus arteriosus in einem Rhythmus gereizt wird, der rascher ist als die Reizfolge im Sinus venosus, so sieht man plötzlich die peristaltische Welle sich umkehren und vom Conus arteriosus zum Sinus venosus hin verlaufen*). Dasselbe kann man am Schildkrötenherzen erzielen, wenn man die spontane Ventrikelkontraktion rascher macht als die Sinuskontraktion. Man erreicht das dadurch, daß man die Sinusregion lokal abkühlt (vergl. oben S. 685): Der Sinus schlägt allmählich langsamer und langsamer, und plötzlich kehrt sich die Reihenfolge der Kontraktionen der einzelnen Herzabteilungen um; es kontrahiert sich erst der Ventrikel, dann der Vorhof, dann der Sinus. Wenn man an dem künstlich (durch die I. STANNIUSsche Ligatur oder durch Vagusreizung) zum Stillstand gebrachten Froschherzen die Kammerspitze reizt, so beginnt stets zuerst die Kammer und dann erst die Vorkammer sich zusammenzuziehen. Aber auch beim spontan klopfenden, blutdurchströmten, unversehrten Herzen kann man dieselbe Umkehrung der Schlagfolge von Atrien und Ventrikel, und zwar beliebig lange, erzeugen, wenn man die Kammerspitze in gleichen Intervallen von etwas geringerer Dauer als die der spontanen Herzperioden (d. h. in rascherem Rhythmus als demjenigen des Sinus) reizt.

Die antiperistaltische Reizleitung am Herzen ist nach ENGELMANN ebensowenig wie beim Ureter und beim Darm durch Vermittelung von Ganglien zu erklären. Man müßte sonst komplizierte, höchst unwahrscheinliche Hilfsannahmen machen, nämlich die einer doppelsinnigen Reflexleitung oder eines doppelten Reflexapparates, von denen der eine ausschließlich für die peristaltische Leitung, der andere für die — im Leben nie vorkommende, weil unzweckmäßige — Antiperistaltik bestimmt wäre. Die Reflexhypothese wird außerdem noch direkt widerlegt durch die Tatsache, daß die isolierte ganglienfreie Herzspitze und ebenso jedes frisch abgeschnittene Stück der Kammer bei lokaler Reizung sich in ganzer Ausdehnung maximal zusammenziehen. Das ist nur durch Reizleitung möglich**).

Die Muskelzellen des Herzens sind, wie die Untersuchungen von HEYMANS und DEMOOR wie von HOFMANN gelehrt haben, aufs engste von einem dichten Netz feinster Nervenfasern umsponnen. Diese sind weder anatomisch noch physiologisch von den Muskelzellen zu trennen. Wo man (wie z. B. bei partieller Durchschneidung des Atriums oder der Atrioventrikularfurche) Muskelpartien stehen läßt, laßt man auch die sie umspinnenden Nervenfasern bestehen; wo man Muskelbrücken durchschneidet, durchschneidet man auch die zugehörigen Nervenfasern. Alle vorstehend aufgeführten Tatsachen wären auch so erklärbar, daß die Reizleitung auf dem Wege der die Muskelzellen umspinnenden und verbindenden Nervenfasern erfolge. Einen direkten Einwand aber gegen eine derartige Reizleitung bildet die im Vergleich zu wirklicher Nervenleitung außerordentlich geringe Geschwindigkeit, mit der sich die Bewegungsreize im Myokard fortpflanzen. Während die Geschwindigkeit der Reizleitung bei den Nerven des Frosches 20 m und darüber,

*) GASKELL, a. a. O., S. 184.
**) ENGELMANN, a. a. O., S. 231.

bei Warmblütern noch mehr beträgt, mißt sie innerhalb der einzelnen Herzabteile beim Frosch nur nach Zentimetern, höchstens Dezimetern (die Leitung zwischen Atrien und Kammer nur nach Millimetern). Dabei sinkt beim Absterben des Herzens die Geschwindigkeit allmählich auf zehn-, ja hundertfach kleinere Werte, sodaß man den Ablauf der Kontraktionswelle dann bequem mit dem Auge verfolgen kann. In den motorischen Nerven (Ischiadicus) bleibt die Leitungsgeschwindigkeit dagegen auch nach dem Herausschneiden stunden-, ja tagelang annähernd dieselbe. Es handelt sich also in beiden Fällen um Größen ganz verschiedener Ordnung.

Man darf sich*), um diesen Einwand zu entkräften, nicht darauf berufen wollen, daß die Versuche über Nervenleitung an markhaltigen Fasern der Nervenstämme angestellt seien, während es sich am Herzen um marklose Terminalfribrillen handele, die sehr wohl eine andere Leitungsgeschwindigkeit haben könnten, wie denn in der Tat die Versuche von NIKOLAI und GARTEN am Olfactorius des Hechtes beweisen, daß die Leitung in den marklosen Fibrillen dieses Nerven nur mit einer Geschwindigkeit von 10—20 cm erfolgt. Bei den Muskelnerven von Anodonta hatte FICK 1863 sogar noch wesentlich kleinere Werte gefunden. Hiergegen ist zu bemerken, daß die Olfactoriusfasern auch in anderer Hinsicht — morphologisch, genetisch, wie physiologisch — von allen anderen Nerven der Vetebraten so sehr abweichen, daß grobe Unterschiede in bezug auf die Leitung der Erregung nicht befremden dürfen. Analoge Gründe gelten betreffs der Muschelnerven. Für gewöhnliche marklose Terminalfibrillen der Wirbeltiere (Cornea des Frosches), die einzigen Objekte, die zur Vergleichung herangezogen werden dürfen, hat BÖKELMANN gezeigt, daß sie nicht merklich langsamer leiten als die markhaltigen motorischen Fasern der Nervenstämme.

Eine Hauptstütze der neurogenen Theorie, ein Hauptargument gegen die myogene Lehre war die Betonung der Tatsache, daß zwischen der Vorhofsystole und der Kammersystole ein so bedeutendes Intervall (annähernd genau so groß wie die Dauer der Vorkammersystole — wie dies ja auch im Interesse der Zirkulation geboten erscheint) eingeschoben ist. In einer gleichmäßig über die Muskelsubstanz des Herzens fortschreitenden Kontraktionswelle sei eine solche Zäsur nicht zu erklären. Eine solche Kontraktionswelle sei aber überhaupt unmöglich aus dem einfachen Grunde, weil zwischen Atrien und Ventrikel gar keine muskulöse Verbindung bestehe. Es ist klar und von uns bereits mehrfach nachdrücklich betont worden, daß die Entscheidung der Frage nach der Verbindung zwischen Vorhof und Herzkammer von der allergrößten Bedeutuug ist. Gegenwärtig scheint nun allerdings durch die sorgfältigen Untersuchungen verschiedener Autoren die Frage dahin entschieden zu sein, daß tatsächlich auch beim Warmblüter an einer bestimmten, engumgrenzten Stelle eine schmale muskulöse Verbindung zwischen Atrien und Ventrikel vorhanden ist (s. S. 652ff.). Daß die Kontraktionswelle diese Stelle nicht mit der gleichen Geschwindigkeit überschreitet wie die Muskulatur von Atrium und Ventrikel, komme — so lehrt GASKELL (s. oben) — daher, daß die Muskelfasern in der Atrioventrikulargrenze histologisch merklich von denen der Kammern und Vorkammern ver-

*) ENGELMANN, a. a. O., S. 233.

schieden seien, indem sie sich in ihrem Bau mehr den glatten Muskelfasern bezw. den Muskelzellen des embryonalen Herzens näherten. Bei diesen ist aber, wie FANO für das embryonale Warmblüterherz durch direkte Messungen erwies, die Geschwindigkeit der motorischen Leitung außerordentlich viel geringer (6—11,5 mm beim Hühnchen am 3. Tage, bei 39° C) als innerhalb der Wand der Kammern und Vorkammern des entwickelten Herzens, wo sie beim Frosch 50 mm und mehr, beim Warmblüter noch sehr viel mehr beträgt. „Es ist also eine logische Notwendigkeit, solange nicht direkte Gegenbeweise vorliegen, den Blockfasern eine geringe Leitungsgeschwindigkeit zuzuschreiben. Sie bleiben eben auch in bezug auf ihr Leitungsvermögen gleichsam auf einer embryonalen Stufe stehen. Beim Frosch würde eine Geschwindigkeit von etwa 5 mm genügen, um die Größe des Intervalls Atriensystole—Ventrikelsystole (etwa 0,2 – 0,5") zu erklären*)."

In den zwei neuesten, sorgfältigen Arbeiten von RETZER und BRÄUNING über die muskulösen Verbindungen des Vorhofs und Ventrikels von Säugetieren (durch das sogenannte Atrioventrikularbündel) ist nun aber betont, daß von einer histologischen Verschiedenheit der Fasern des Atrioventrikularbündels gegenüber denen des Atriums und Ventrikels durchaus nichts gefunden werden konnte. Danach scheint die GASKELLsche Blocktheorie in sich selbst zu zerfallen. Dies ist aber doch nicht der Fall. Selbst wenn das Atrioventrikularbündel eine von der übrigen Herzmuskulatur abweichende Struktur nicht besitzt, so ist es doch sehr leicht möglich, sogar wahrscheinlich, daß sein geringer Querschnitt der fortschreitenden Reizwelle ein energisches Hindernis bietet. Man braucht dabei nur an die obenerwähnten Versuche von ROMANES über Reizleitung am Medusenmantel zu denken.

Wenn nun jemand die Lehre von der muskulären Fortleitung des Reizes (speziell auch durch die Atrioventrikulargrenze) nicht gelten lassen will und (trotz der obigen Beweisführung ENGELMANNs betreffs der Leitungsgeschwindigkeit) annimmt, daß die Reizleitung durch die die Muskeln umspinnenden Nervenfasern erfolge, so sieht er sich vor eine gleich große Schwierigkeit gestellt. Wenn wir an einem durch die I. STANNIUSsche Ligatur stillgestellten Froschherzen am Vorhof einen Reiz erzeugen, so schreitet, wie erwähnt, die Kontraktionswelle rasch über den Vorhof hin, macht an der Atrioventrikulargrenze eine Pause und verläuft dann wieder rasch über den Ventrikel. Wenn nun die Reizleitung durch die Nervenfasern erfolgen soll, so müßten, wie HOFMANN betont, die Nervennetze der Verbindungsbrücken sehr viel langsamer leiten als die Netze in der Vorhofs- bezw. Ventrikelwand. Es besteht aber zwischen beiden weder bezüglich des Baues noch der Entwicklung irgend ein Unterschied, der zu einer solchen Annahme berechtigen könnte.

Gegen die Lehre der muskulären Reizleitung scheinen noch eine weitere Anzahl von früheren Forschern konstatierter Tatsachen zu sprechen**):

1. SCHIFFs Beobachtung, daß an dem absterbenden Herzen der Ventrikel mitunter langsamer bezw. seltener schlage als der Vorhof (daß häufig immer erst auf jede zweite, dritte etc. Vorhofkontraktion eine Ventrikelkontraktion erfolge): da könne von einer über das ganze Herz

*) ENGELMANN, a. a. O., S. 231.
**) GASKELL, a. a. O. S., 183.

fortschreitenden Kontraktionswelle nicht die Rede sein. GASKELL findet umgekehrt in der Tatsache eine Bestätigung seiner Blocktheorie, indem beim absterbenden Herzen an der Atrioventrikulargrenze ein immer schwerer zu überwindendes Leitungshindernis („Block“) sich einstelle.

2. ECKHARDS Beobachtung, daß beim Frosch die Wegschneidung des Vorhofseptums samt seinen Nerven bewirke, daß der Ventrikel sich in vom Sinus unabhängigem Rhythmus kontrahiere (langsamer schlage). Die angenommene Unabhängigkeit des Ventrikels vom Atrium war aber sicher nicht vorhanden, denn Reizung des Nervus vagus brachte sowohl den Ventrikel wie den Vorhof zum Stillstand. GASKELL nimmt an, daß ECKHARD bei der Durchtrennung des Septums den Atrioventrikular-Muskelring geschädigt und dadurch einen partiellen „Block“ gesetzt habe.

3. MARCHANDS Behauptung, daß, wenn am Froschherzen die BIDDERschen Ganglien entfernt werden, die regelmäßige Schlagfolge Vorhof—Ventrikel aufhöre. MARCHAND sieht in den BIDDERschen Ganglien das Koordinationszentrum; die Verzögerung der Ventrikelkontraktion gegenüber der Vorhofkontraktion sei durch den Durchgang des Reizes durch die BIDDERschen Ganglien bedingt. GASKELL betont, daß es schwer sei, die BIDDERschen Ganglien zu entfernen, ohne den Atrioventrikular-Muskelring zu schädigen, insbesondere wenn die Aufmerksamkeit nicht besonders auf diesen Ring gerichtet sei. Wenn man in sorgfältigster Weise die BIDDERschen Ganglien allein entfernt, so wird, wie dies BIDDER selbst fand, der normale Ablauf der Kontraktionen von Vorhof und Ventrikel nicht gestört. GASKELL vermutet daher, daß MARCHAND durch Schädigung des Atrioventrikularringes einen „Block“ gesetzt habe.

Zwei weiteren physiologischen Einwänden ist besonders von ENGELMANN entgegengetreten worden*):

Es wird beim absterbenden Froschherzen gelegentlich ein Zustand irreziproken Leitungsvermögens zwischen Atrium und Ventrikel beobachtet, d. h. ein Zustand, in welchem zwar die Leitung vom Vorhof zum Ventrikel möglich ist, aber nicht die entgegengesetzte, was des doppelsinnigen Leitungsvermögens der Muskelfasern wegen doch zu erwarten wäre. Dies Bedenken konnte widerlegt werden durch den experimentellen Nachweis, daß auch bei gewöhnlichen Muskelfasern (Sartorius des Frosches) das normale doppelsinnige Leitungsvermögen künstlich in ein einsinniges dadurch verwandelt werden kann, daß man physiologische Verschiedenheiten innerhalb der Fasern herstellt, z. B. durch lokale Einwirkung von Veratrin. „Da die bei der Übertragung der Erregung vom Vorhof auf den Ventrikel beteiligten Muskelfasern und die der Vorkammer und der Kammer schon in der Norm auffällige physiologische (und auch histologische) Unterschiede zeigen, spricht jene Tatsache vielmehr zugunsten der myogenen Leitung“ (ENGELMANN).

Schwerere Bedenken schien die Tatsache zu erwecken, daß unter gewissen Umständen (z. B. durch Einwirkung von destilliertem Wasser oder durch Vagusreizung) die Kontraktilität der Vorkammern des Froschherzens bis zur Unmerklichkeit herabgesetzt sein kann, ohne daß die Leitung der Erregung vom Sinusgebiet durch die Atrien zur Kammer oder auch von einem beliebigen, direkt gereizten Punkt der Atrien zur Kammer aufgehoben oder auch nur auffällig beeinträchtigt wäre. Jedoch auch diese Schwierigkeit fällt fort, seitdem durch BIEDERMANN der Nachweis geliefert worden ist, daß auch bei gewöhnlichen quergestreiften

*) ENGELMANN, a. a. O., S. 251 f.

Muskelfasern das Verkürzungsvermögen durch Wassereinwirkung aufgehoben werden kann ohne gleichzeitige Vernichtung der künstlichen Reizbarkeit und des Reizleitungsvermögens der im Wasser gequollenen Muskelsubstanz. „Reizbarkeit, Reizleitungsvermögen und Kontraktilität sind eben verschiedene, innerhalb gewisser Grenzen und unter bestimmten Bedingungen unabhängig voneinander variable Vermögen der Muskelsubstanz“ (ENGELMANN). — ENGELMANN tauchte Sinus und Atrium des isolierten Froschherzens in destilliertes Wasser, während der Ventrikel frei blieb und seine Bewegungen (mittels der Suspensionsmethode) registriert wurden. Nach einer gewissen Zeit ruft jeder am Vorhof oder Sinus angebrachte Reiz eine Kontraktion des Ventrikels hervor, ohne daß am Vorhof selbst irgendwelche Zuckung beobachtet wird; der Vorhof hat also ganz den muskulären Charakter verloren: „er verhält sich so, als ob er der motorische Nerv des Ventrikels wäre“.

Die vorstehend aufgeführten Einwendungen haben also nicht die Lehre von der muskulären Leitung widerlegen können; die einzelnen Tatsachen sind vielmehr von der myogenen Theorie zwanglos und folgerichtig erklärt worden. Am meisten beweisend für die Theorie der muskulären Leitung und Koordination scheinen mir aber folgende im vorstehenden noch nicht erwähnte Tatsachen zu sein:

W. HIS hat in seinen interessanten Untersuchungen am embryonalen Herzen gezeigt, daß die Pause zwischen Vorhof- und Kammersystole beim embryonalen Herzen des Hühnchens schon beobachtet wird, ehe Ganglien in das Herz einwachsen. Es erfolgt also Koordination ohne Ganglienzellen. Wenn die Ganglienzellen noch vollständig fehlen, dürfen wir wohl auch kaum annehmen, daß bereits die feinen, die Muskelzellen umspinnenden Nervenfasern vorhanden sind. Es kann also die Reizleitung nur an die Muskelelemente des Herzens gebunden sein.

Da die feinen terminalen Nervengeflechte aus den größeren Nervenstämmchen im Herzen entspringen, müßte man, falls sie motorische Reize leiteten, erwarten, daß bei Reizung dieser Stämmchen Zusammenziehungen des Myokards eintreten würden. Aber weder bei Reizung des vom Sinus zur Kammer ziehenden, leicht zu isolierenden Nervus coronarius der Schildkröte (GASKELL), noch bei Reizung der isolierten Nervenstämme, die in der Vorkammerscheidewand des Frosches zum Ventrikel ziehen, noch bei isolierter Reizung der Kammernerven der Warmblüterherzen tritt dieser Erfolg ein. Unerläßliche Bedingung für künstliche Erzeugung einer Kontraktion ist ausschließlich die direkte Einwirkung der Reize auf die Muskelsubstanz. Man könnte nun einwenden, daß bei jeder direkten Reizung auch die die Muskelzellen umspinnenden feinsten Nervenfasern mitgetroffen werden. Aber auch ohne dieselben gelingt die Reizung. Man kann nämlich nach dem Vorgang von BERNSTEIN am lebenden Frosch die ganglienfreie Herzspitze abklemmen; dieselbe behält ihr Leitungsvermögen wochen-, ja mehrere Monate lang, während sie ungereizt in dauerndem Stillstand verharrt. Nach so langer Zeit sind aber erfahrungsgemäß Nervenfasern, die von ihren Ganglienzellen abgetrennt wurden, längst degeneriert und funktionsunfähig geworden: also kann die Leitung nur muskulär sein.

Die Reize, die bei Applikation auf den Herzmuskel Kontraktionen auslösen, sind nicht typische Nerven-, sondern vielmehr Muskelreize*).

---

*) ENGELMANN, a. a. O., S. 235.

So bedarf es zur elektrischen Erregung (durch Induktionsströme, Stromstöße) einer erheblich größeren Dichte, bezw. bei gleicher Dichte einer bedeutend längeren Dauer der Durchströmung als zur Erregung gewöhnlicher Muskel- oder Empfindungsnerven. Das Myokard steht in dieser Beziehung zwischen der quergestreiften und der glatten Muskulatur. Die intrakardialen Nerven verhalten sich (wenigstens zum Teil) gegen elektrische Reize genau wie gewöhnliche Nerven. Ströme, deren Stärke oder Dauer zu gering sind, um Herzmuskelkontraktionen auszulösen, vermögen schon sehr deutliche nervöse Effekte (inotrope, chronotrope etc. — s. unten) hervorzubringen, und zwar auch an vom Ort der Reizung entfernt gelegenen Stellen, also durch Nervenleitung. — Die intrakardiale Fortleitung positiv und negativ inotroper Nervenreize, die notwendig durch die feinen Nervengeflechte im Herzen erfolgen muß, kann durch eine weit schwächere Kompression der Herzwand aufgehoben werden als die der motorischen Erregungen. Das spricht auch dafür, daß sie an ein anderes Substrat gebunden ist als diese. „Nach alledem müssen wir zu dem Schluß kommen, daß nicht die intrakardialen Nervengeflechte die Leitung der Bewegungsreize im Herzen vermitteln, sondern einzig die Muskelzellen selbst. Und nicht nur dies, auch der Schluß ist unvermeidlich, daß das intrakardiale so wenig wie das extrakardiale Nervensystem motorische Fasern zur Muskelsubstanz sendet, das Herz somit überhaupt keine im gewöhnlichen Sinne motorische Nerven besitzt" (ENGELMANN).

„Es kann der myogenen Theorie der motorischen Leitung und Koordination nur zur Empfehlung dienen, daß sie sich auch vom teleologischen Standpunkte aus — der bei einem so handgreiflich zweckmäßig eingerichteten Organe wie das Herz durchaus berechtigt ist — der älteren Lehre überlegen zeigt. Denn es leuchtet ein, daß durch eine nach allen Richtungen hin auf beliebigen Bahnen mögliche muskuläre Leitung die im Interesse des Blutkreislaufes wünschenswerte möglichst vollständige Beteiligung sämtlicher Muskelfasern am Herzschlag, und zwar in ordnungsgemäßer Sukzession, unter allen Umständen weit besser gewährleistet sein wird, als durch eine auf immerhin beschränkte Bahnen gebannte und an eine bestimmte Richtung gebundene Leitung durch Nervenstämme und Ganglienknoten."

Die myogene Theorie lehrt, daß, wie die Fortleitung der Reize im Herzen auf myogenem Wege erfolgt, auch die Erregung der Reize an die Muskelzellen des Herzens, nicht an die nervösen Apparate, gebunden ist: **„Myogene Automatie des Herzens"**. Es war und wird von allen Physiologen gleichmäßig angenommen, daß die Tätigkeit des Herzens beim Kalt- wie beim Warmblüter von dem Venenende des Herzens ihren Ausgang nimmt. Ebenso ist allgemein anerkannt, daß der Herzmuskel rhythmisches Vermögen besitzt — daß er (auch die ganglienfreie Herzspitze) auf Dauerreize (Druck, konstanten Strom, chemische Mittel) mit rhythmischen Kontraktionen reagiert. Die alte (neurogene) Lehre des Herzschlages nahm an, daß ein Ganglienzentrum im Sinus venosus einen kontinuierlichen Impuls aussende, auf den der Herzmuskel, kraft seiner eigentümlichen Organisation, mit rhythmischen Kontraktionen antworte. GASKELL hat dann 1882 gezeigt, daß vom Sinusgebiet tatsächlich diskontinuierliche Erregungen ausgehen. Er wies dies in der auf S. 685 geschilderten Weise nach: Wenn der Ventrikel auf einen vom

Sinus ausgehenden kontinuierlichen Reiz mit rhythmischen Kontraktionen antwortete, so müßte Erregbarkeitssteigerung des Ventrikels (durch lokale Erwärmung desselben) eine Beschleunigung der Ventrikeltätigkeit herbeiführen, was aber nicht der Fall ist; Beschleunigung der ganzen Herztätigkeit tritt vielmehr ein, wenn das Sinusgebiet lokal erwärmt wird: folglich gehen vom Sinus venosus bereits diskontinuierliche Erregungen aus. GASKELL fragte sich nun: „Sind es die Ganglien des Sinusgebietes, die nervöse Impulse zu dem Herzmuskel aussenden? Oder wäre es nicht möglich, daß, wie alle Teile der Herzmuskulatur rhythmisches Vermögen in einem höheren oder geringeren Maße besitzen, diese in den Sinusmuskelzellen bis zu einem Grade entwickelt sei, daß deren Kontraktionen automatisch erfolgen?“ GASKELL stellte seine Untersuchungen, wie oben erwähnt, am Herzen der Schildkröte an. An diesem*) gelingt — wie beim Frosch — der I. STANNIUSsche Versuch: Abbindung oder Abschneidung des Sinus venosus vom übrigen Herzen macht das letztere stillstehen, während der Sinus weiter schlägt**). Der Stillstand ist aber kein definitiver: Vorhof und Ventrikel beginnen nach einiger Zeit erst langsam, dann schneller und schneller zu schlagen, bis sie einen bestimmten, allerdings hinter dem des Sinus zurückbleibenden Rhythmus erreichen***). Wird der Schnitt weiter abwärts irgendwo zwischen Sinus und Ventrikel gemacht, so ist der Erfolg ganz derselbe. Wird der Schnitt in der Atrioventrikularfurche angelegt (entsprechend der II. STANNIUSschen Ligatur), so schlägt der Ventrikel zunächst durch eine kurze Zeit in rapidem Tempo, dann verlangsamen sich seine Kontraktionen mehr und mehr und hören schließlich auf. Nach einiger Zeit aber beginnt der Ventrikel wieder zu schlagen, erst langsamer, dann allmählich schneller, bis er einen bestimmten Rhythmus festhält. Man kann nun die II. STANNIUSsche Ligatur gewissermaßen ohne Reizung durchführen, indem man eine in der Atrioventrikularfurche angelegte Klemme allmählich (durch eine Schraube) zuzieht. Es erfolgen dann nur gelegentlich bei der Umdrehung der Schraube ein oder zwei Kontraktionen des Ventrikels; dann bleibt er stehen, um nach einiger Zeit spontan seine rhythmische Tätigkeit wieder zu beginnen (von GASKELL als „rhythm of development“ bezeichnet). Die Erscheinungen nehmen also einen gleichartigen Verlauf, gleichgültig, wo der Schnitt oder die Ligatur angebracht ist: der Teil, der mit dem Sinus in Verbindung bleibt, setzt seine regelmäßige Schlagfolge fort, der Teil, der von ihm getrennt ist, bleibt eine Zeitlang stehen, dann aber entwickelt er spontan eine neue Schlagfolge, entsprechend dem ihm innewohnenden (bei den verschiedenen Herzteilen verschiedenen) rhythmischen Vermögen. Das gleiche Experiment kann nun aber nach GASKELL an jedem beliebigen Herzteil angestellt werden, so an einem Streifen von Vorhofmuskulatur oder von der Spitze des Ven-

*) GASKELL, a. a. O., S. 173.

**) Die Ursache des Stillstandes ist nach der von den meisten Autoren akzeptierten Meinung, daß das Herz von dem dominierenden Zentrum im Sinus venosus abgetrennt ist. Dem gegenüber hat HEIDENHAIN den Stillstand nach der I. STANNIUSschen Ligatur als eine Hemmungserscheinung aufgefaßt, verursacht durch den Reiz herzhemmender Apparate. Diese könnten doch nur die Vagusfasern darstellen; der I. STANNIUSsche Versuch gelingt aber auch, wenn die Vagusendigungen durch Atropin gelähmt sind: folglich kann es sich nicht um Reizung von Hemmungsapparaten handeln.

***) Auch das Froschherz beginnt nach längerem Stillstand (z. B. $^{3}/_{4}$ Stunde) wieder zu schlagen. Beim Säugetier ist ein längerer Herzstillstand durch die I. STANNIUSsche Ligatur überhaupt nicht zu erreichen.

trikels. Ein solcher Streifen (nach der GASKELL-ENGELMANNschen Methode suspendiert) zeigt nach einem Stillstand von kürzerer oder längerer Dauer einen spontan eintretenden „Rhythm of development". Reizung mit schwachen, tetanisierenden Strömen begünstigt das Auftreten der spontanen rhythmischen Kontraktionen, ist aber nicht unbedingt dazu erforderlich; denn auch am ungereizten Präparat treten sie, nur etwas später, ein. Wahrscheinlich spielt die Spannung, die der Streifen Vorhof- oder Ventrikelmuskulatur bei der Suspension (durch Anhängung des registrierenden Schreibhebels) erfährt, eine Rolle für die Entwicklung der Kontraktionen (wie die isolierte Herzspitze zu schlagen beginnt, wenn man ihren Inhalt unter Druck setzt). Aber auch die Reizwirkung durch die Spannung ist nicht notwendig; denn wenn einmal die Bewegungen begonnen haben, schlägt der Muskelstreifen, oder auch nur Teile von ihm, in einem Uhrglas lange Zeit weiter fort. GASKELL hat an einem isolierten Streifen Ventrikelmuskulatur regelmäßige rhythmische Kontraktionen durch 30 Stunden beobachtet. (Das Gesagte gilt alles vom Schildkrötenherzen, und zwar eignen sich zu den Versuchen nur die Herzen von gutgenährten, kräftigen Tieren.) Die Resultate GASKELLS zwingen zu dem Schluß, „daß dem Muskelgewebe des Herzens rhythmisches Vermögen innewohnt, d. h. daß es einem ausreichenden konstanten Reiz mit einer Serie von Kontraktionen antwortet; ferner, daß in gewissen Teilen das rhythmische Vermögen größer ist als in anderen, sodaß in ihnen die rhythmischen Kontraktionen automatisch entstehen, ohne daß ein äußerer Reiz hinzutreten muß".

Worauf beruhen nun diese Verschiedenheiten in dem Muskelgewebe des Herzens? Darauf gibt GASKELL folgende Antwort: Der ursprüngliche, embryonale Herzmuskelschlauch entwickelt sich in der Weise, daß Teile von ihm Ausstülpungen bekommen, aus denen die Vorhöfe und Ventrikel hervorgehen. Diese spezialisierten Teile des Herzmuskelschlauches erhalten das Vermögen der rascheren Kontraktion: sie nähern sich in dieser Beziehung der quergestreiften Skelettmuskulatur; dabei büßen sie aber an ihrem ursprünglichen rhythmischen Vermögen ein. Die Teile, die in bezug auf zirkuläre Anordnung der Muskelfasern wie auf deren ursprüngliches physiologisches Verhalten am wenigsten verändert werden, sind naturgemäß die großen Venen, der Venensinus, die Verbindung von Sinus und Atrium, die Zirkulärfasern der Atrioventrikularfurche (als Überbleibsel des Canalis auricularis, der im embryonalen Leben die primären Ausstülpungen des Vorhofs und des Ventrikels miteinander verbindet) und schließlich der Conus arteriosus, das arterielle Ende des Herzschlauches. (Bei der Schildkröte gehört dazu auch der mediane Vorhofsabschnitt, der Sinus venosus und Ventrikel verbindet, und von dem die seitlichen Vorhofsausstülpungen entspringen, s. Fig. 110). Wenn nun das rhythmische Vermögen abhängt von der Gegenwart von gewissermaßen mehr embryonalen Muskelzellen, so müssen wir erwarten, daß der Bulbus arteriosus sich mit großer Leichtigkeit rhythmisch kontrahiere, sei es spontan, sei es auf den leichten Reiz eines konstanten Innendruckes — ferner daß die muskuläre Verbindung von Atrien und Ventrikel einen einzelnen Reiz mit einer Serie rhythmischer Kontraktionen beantworte, nicht mit einer Einzelzuckung, wie dies Vorhof oder Ventrikel tun, — schließlich, daß die großen Venen oder auch Teile von ihnen, und zwar auch solche, die abseits von der Region der Ganglienzellen gelegen sind, isoliert spontane rhythmische Kontraktionen zeigen.

Diese Forderungen sind nun tatsächlich erfüllt. Die Experimente von ENGELMANN (s. weiter unten) zeigen, wie leicht der isolierte Bulbus arteriosus in rhythmische Tätigkeit verfällt; dabei sind Ganglienzellen in demselben nicht nachzuweisen. Weiter hat ENGELMANN gezeigt (s. ebenfalls weiter unten), daß Teile der großen Venen automatisch rhythmisch schlagen, auch wenn sie keine Ganglienzellen enthalten. — Wenn man die Atrioventrikulargrenze reizt und hierauf rhythmische Kontraktionen des Ventrikels erhält, so reizt man allerdings mit den muskulären Resten des Canalis auricularis die BIDDERschen Ganglien mit (II. STANNIUSscher Versuch), und die Verfechter der neurogenen Lehre führen eben hierauf die Ventrikelkontraktionen zurück. Zuletzt hat nun KAISER behauptet, daß, wenn man die BIDDERschen Ganglien entfernt, man auf Ligatur der Atrioventrikularfurche keinen speziellen Effekt mehr erhalte: daß jeder Reiz nur eine einzelne Zuckung zur Folge habe, nicht, wie vor der Herausnahme der BIDDERschen Ganglien, eine Serie von Kontraktionen. Wenn die Beobachtung KAISERS sich bewahrheitete, so wäre damit der neurogenen Theorie eine starke Stütze gegeben, denn die Bedeutung der BIDDERschen Ganglien wäre damit zur Evidenz erwiesen. Nach GASKELL ist aber die KAISERsche Beobachtung nicht richtig. GASKELL schlitzt Vorhof und Ventrikel auf und befestigt sie nach rückwärts, so daß das Septum intraauriculare und mit ihm die zwei Nervi vagi mit ihren Endigungen in den BIDDERschen Ganglien gut sichtbar werden, ebenso wie der Muskelring zwischen Vorhof und Ventrikel. Das ganze Operationsfeld kann vor und nach der Entfernung der BIDDERschen Ganglien unter einer Lupe mit der Spitze einer Nadel abgesucht werden. Jetzt schneidet man den Sinus fort: das Präparat verfällt darauf in Stillstand. Berührt man nun den Vorhof oder den Ventrikel mit der Nadel, so erfolgt auf jede Berührung eine Einzelkontraktion. Berührt man jetzt eines der BIDDERschen Ganglien, so erfolgt keine Kontraktion; man reize es wieder und wieder: keinerlei Reaktion tritt ein. Trifft man den Atrioventrikular-Muskelring, so erfolgt auf die leichteste Berührung eine Serie von Kontraktionen, und zwar auch, wenn die BIDDERschen Ganglien fortgeschnitten sind. Also nicht die BIDDERschen Ganglien stellen ein exzitomotorisches Zentrum dar, sondern die Erregungen gehen von der Muskulatur des Atrioventrikularringes aus*).

GASKELL schließt: „Der Herzschlag (der Kaltblüter) ist dadurch bedingt, daß das rhythmische Vermögen des Muskelgewebes der großen Venen und des Sinus größer ist als das rhythmische Vermögen der anderen Herzteile; in allen Fällen hängt die größere oder geringere Rhythmizität eines Herzteiles ab von der Natur der Muskelfasern, aus denen der betreffende Teil zusammengesetzt ist, und nicht von der An- oder Abwesenheit von Ganglienzellen.“

Die Lehre GASKELLS hat nun von verschiedenen Seiten gewichtige Stützen erhalten. Die vergleichende Anatomie zeigte**), daß in den Herzen der höheren wirbellosen Tiere (Mollusken, Arthropoden, Tunikaten, Kru-

*) MUNK[231]) zeigte bereits, daß eine Serie von rhythmischen Ventrikelkontraktionen erfolge, wenn man den Atrioventrikularring durch Stich mit einer Nadel reizt. EWALD[232]) hat nun eine größere Anzahl solcher Versuche mit Stich in die Atrioventrikulargegend ausgeführt und dann durch genaue mikroskopische Untersuchung die Stelle festgestellt, wo der Stich eingewirkt hatte. Er fand, daß nur in 2 von 29 erfolgreichen Fällen Ganglien und Nervenstämme mitverletzt waren, sonst immer nur die Muskulatur, daß es sich also bei dem MUNKschen Versuch um Reizung der Muskelfasern des Atrioventrikulartrichters handelt.

**) Vgl. ENGELMANN, a. a. O., S. 223.

stazeen) Ganglienzellen nicht vorhanden sind. In den spontan pulsierenden Venen der Flughaut der Fledermaus sind Ganglienzellen gleichfalls nicht gefunden worden, wie auch die Kontraktionen der gelegentlich — und zwar auch nach Ausschaltung ihrer Nerven — spontan rhythmisch klopfenden Arterien des Kaninchenohres, der Schwimmhaut und Membrana nictitans des Frosches ohne Mitwirkung von Ganglienzellen erfolgen.

Besonders wichtige Aufschlüsse lieferte fernerhin die Entwicklungsgeschichte. Das embryonale Herz der Wirbeltiere klopft bereits zu einer Zeit, wo es noch keine differenzierten Nerven- und Muskelzellen, sondern nur einförmig aneinander gereihte kontraktile Zellen gleichen Aussehens aufweist. W. His zeigte nun in sorgfältigen Untersuchungen, daß bei den Embryonen des Menschen und der Wirbeltiere die Ganglienzellen gar nicht im Herzen selbst entstehen, sondern in dasselbe erst von außen, von der zerebrospinalen Ganglienanlage her, einwandern, und dies erst zu einer Zeit, wo das Herz längst schon in typischer Weise pulsiert. Beim Hühnchen, dessen Herz schon etwa 36 Stunden nach Beginn der Bebrütung sich als „springender Punkt“ verrät, wurde die erste Anlage der Herzganglien am sechsten Tage, beim Menschen erst am Ende der vierten oder Anfang der fünften Woche gefunden, während Pflüger das Herz eines menschlichen Embryos von kaum drei Wochen schon regelmäßig schlagen sah.

Unterschiede in dem Grad des Automatismus der einzelnen Herzabschnitte dokumentieren sich nach den Untersuchungen von Fano schon frühzeitig, nach W. His bereits vor der Einwanderung von Ganglien und Nervenfasern. Schon bei Hühnerembryonen des dritten Tages pulsierte das venöse Ende des querdurchschnittenen Herzschlauches schneller als das arterielle. Teilte Fano das Herz durch Querschnitte in drei oder mehr Teile, so pulsierten nach einiger Zeit alle Segmente. Die Frequenz war um so größer, je näher dem venösen Ende das Stück entnommen war. Dabei fand Fano den Ventrikel für Induktionsströme leichter ansprechend als den Vorhofsabschnitt (s. oben). Künstliche Reizbarkeit und das Vermögen, selbständig Reize zu erzeugen, verhielten sich also entgegengesetzt. W. His, der diese Beobachtungen in allen wesentlichen Punkten bestätigen konnte, fand zur selben Zeit auch schon merkliche Unterschiede im Verhalten gegen Gifte, und zwar war ebenfalls der Ventrikelabschnitt empfindlicher (gegen Muskarin, Atropin, Digitalin) als der Vorhofsabschnitt. Das Einwandern der Ganglien veränderte am Verhalten des Herzens nichts Merkliches.

„Nach diesen Befunden könnte die Ganglienhypothese höchstens für die späteren Entwicklungszustände des Wirbeltierherzens in Betracht kommen. Dabei wäre aber die Hilfsannahme unvermeidlich, daß die Funktion der automatischen Erregung, die anfangs den Muskelzellen zukommt, im Laufe der späteren Entwicklung von den eingewanderten und durch ihre Nervenausläufer mit den Muskelfasern in Verbindung tretenden Nervenzellen übernommen werde. Man muß zugeben, daß ein derartiger Vorgang wenigstens nicht unmöglich erscheint, obschon es nicht ganz leicht ist, sich ein solches Übernehmen der Funktion im einzelnen vorzustellen und plausibel zu machen, wie dasselbe ohne Gefahr ernstlicher Störung der Herztätigkeit zustande kommen könne. Inzwischen bleibt es doch offenbar viel natürlicher, sich mit Gaskell und W. His vorzustellen, daß das allen Herzmuskelzellen ursprünglich eigene Vermögen der Automatie ihnen im Verlauf der späteren Entwicklung im Sinusgebiet

erhalten bleibt bezw. höher ausgebildet wird, an anderen Stellen (besonders der „Herzspitze") zurückgeht. Nicht nur, daß man auf diese Weise den Schwierigkeiten einer physiologischen Ablösung der Muskelfasern durch Ganglienzellen ganz entgeht: es ist auch ohne weiteres verständlich, weshalb noch im völlig entwickelten Herzen Teile, die normalerweise nicht spontan klopfen, und darunter speziell solche, die anerkanntermaßen dauernd ganglienfrei bleiben, doch unter gewissen Bedingungen „automatisch" in wirksame Erregung geraten können. Es sind, außer dem Sinusgebiet, besonders die aus der Wand des embryonalen Canalis auricularis hervorgehenden Muskelpartien, der sogenannte Atrioventrikulartrichter (W. His), in welchen Fähigkeit und Neigung zu automatischer Tätigkeit in höherem Maße bewahrt bleiben. Diese äußert sich in der Norm im entwickelten Herzen nicht und kann sich nicht äußern, weil die vom Sinusgebiet in schnellerer Folge ausgehenden Kontraktionswellen sie nicht manifest werden lassen. Fallen diese Erregungen aber weg, wie nach der Stanniusschen Sinusligatur, so tritt sie häufig zutage, indem nun nach einiger Zeit Herzschläge anheben, die sich durch langsameres Tempo und, wie neuere graphische Versuche gezeigt haben, besonders dadurch von den normalen unterscheiden, daß die Kammer sich im allgemeinen früher als die Vorkammern zusammenzieht" (Engelmann*)).

Die Abteilungen des Herzmuskels, die nach der Gaskell-Engelmannschen Lehre den stärksten Grad von Automatismus besitzen, sind, abgesehen von dem Atrioventrikularring, das venöse und arterielle Ende des Herzens. An diesen gelang es auch Engelmann, an isolierten, suspendierten, von Ganglienzellen freien Stücken, ohne Zufuhr von äußeren Reizen, ohne Ernährung durch Blut oder Salzlösung, durch Stunden, ja Tage spontane, „automatische", rhythmische Zuckungen zu erhalten. Solche spontane, rhythmische Bewegungen vollführt der Bulbus arteriosus des Froschherzens, wie Engelmann schon 1882 zeigte. Zwar behauptete Löwit das Vorkommen von Ganglienzellen im Bulbus arteriosus; aber Engelmann wies nach, daß die von Löwit als Ganglienzellen angesprochenen Zellen nichts anderes als Endothelzellen darstellen. Anderseits zeigte Engelmann, daß kleinste Partien vom Sinusgebiet des Frosches, abseits von dem Verbreitungsgebiet der Remakschen Ganglien entnommen, bei denen mikroskopische Durchmusterung keine einzige Ganglienzelle erkennen läßt, sich lange Zeit automatisch kontrahieren. „Ausgeschnittene blutfreie Muskelstreifen von Sinus und Vorkammer des Frosches oder der Schildkröte, vor Verdunstung geschützt, in Luft von gewöhnlicher Temperatur suspendiert, klopfen tagelang weiter. Ein solches, kaum 2 cbmm messendes Präparat verzeichnete innerhalb vier Tagen noch über 17000 Kontraktionen auf der berußten Trommel des Pantokymographions**)."

---

*) Nach Engelmann haben die von Wenckebach als Ursache gewisser Formen von Allorhythmien des Pulses nachgewiesenen und genauer untersuchten Extrasystolen, die auch Cushny beim Menschen entdeckte und auf die ebenso Langendorff beim isolierten Warmblüterherzen aufmerksam machte (s. oben S. 687), gleichfalls an der Atrioventrikulargrenze ihre Hauptquelle. Es bleibe aber immer im Auge zu behalten, daß unter Umständen auch noch andere Stellen der Herzwand, sogar die „Herzspitze", Ausgangspunkt von motorischen Erregungen werden können.

**) Engelmann, a. a. O., S. 226.

Daß die Herzmuskulatur rhythmisches Vermögen besitzt, ist allgemein anerkannt. Vermag doch sogar die quergestreifte Skelettmuskulatur vom Frosch, wie BIEDERMANN gezeigt hat, in einer Salzlösung von bestimmter Zusammensetzung in periodische Zuckungen zu geraten, auch wenn jeder Einfluß der motorischen Nerven durch Kuraresierung ausgeschlossen ist. ENGELMANN macht weiterhin auf die rhythmischen Bewegungen aufmerksam, welche Zwerchfell wie Interkostalmuskeln, Insekten- und Spinnenfüße, der Eidechsenschwanz nach Herausnahme aus dem Körper etc. etc. zeigen können. Diese Muskelbewegungen erfolgen, da sich ein Einfluß von motorischen Ganglienzentren nicht geltend machen kann, nicht nur rhythmisch, sondern auch automatisch. Dasselbe ist beim Herzmuskel der Fall. Sogar die abgequetschte Herzspitze von Säugetieren, Reptilien und Fischen zeigt spontan (nach einer Periode des Stillstandes) automatische rhythmische Kontraktionen (die Herzspitze des Frosches tut dies, wie oben erwähnt, auf die Einwirkung eines mäßigen konstanten Reizes, z. B. auf mäßigen Binnendruck).

Den stärksten Grad von Automatismus besitzt, wie nun schon so oft betont, das venöse Herzende, und zwar nach der GASKELL-ENGELMANNschen Lehre dessen muskuläre Teile. Die automatische Bevorzugung des Sinusgebietes hat nach GASKELL ihren Grund darin, daß diese Teile mehr als die anderen eine embryonale Beschaffenheit bewahrt haben. Das Sinusgebiet kann nun nach ENGELMANN zerteilt, die einzelnen Venen wie auch der Sinus für sich können abgeschnitten und in kleinere Stücke zerlegt werden, ohne daß diese Stücke aufhören, regelmäßig — unter Umständen tagelang — weiter zu pulsieren. Offenbar kommt also allen Stellen des Sinusgebietes das Vermögen automatischer Reizerzeugung zu. In Übereinstimmung hiermit fahren denn auch Vorkammern und Kammer fort, in normaler Weise zu pulsieren, wenn nur noch ein einziges kleines Stück des Sinus mit den Atrien unversehrt zusammenhängt, gleichviel, wo dies gelegen ist, und gleichviel, ob der übrige Rest des Sinusgebietes erhalten oder zerstört ist. In keinem Falle gelingt es, durch lokale Zerstörung umschriebener Partien des Sinusgebietes (z. B. auf chemischem oder galvanokaustischem Wege) einen dauernden Herzstillstand zu erzeugen. Man muß demnach annehmen, daß von jeder beliebigen Stelle des Sinusgebietes aus normale Herzpulsationen ausgelöst werden können*).

Die Pulsfrequenz nimmt bei Steigerung der Temperatur des Herzens zu. GASKELL hatte gezeigt, daß Erwärmung der Kammer allein diesen beschleunigenden Einfluß nicht hat, wohl aber Erwärmung ausschließlich des Sinus. Er hatte mit Recht daraus geschlossen, daß der Ursprung der normalen Herzreize im Sinus zu suchen sei (s. oben S. 685 und 701). Mittels eines sehr kleinen Thermokauters kann man nach ENGELMANN die Erwärmung im Sinusgebiet noch weiter lokalisieren, und da zeigt es sich denn, daß durch engbegrenzte vorsichtige Erwärmung jeder Stelle der großen Venen, soweit dieselben quergestreifte Muskelfasern besitzen, sowie des Sinus der Herzschlag sich beschleunigen läßt, und zwar auch am ausgeschnittenen, blutleeren Herzen, sodaß von Reflexen nicht die Rede sein kann. Hiernach kommt also zuverlässig nicht eine bestimmte beschränkte Partie des Sinusgebietes als ausschließliche Quelle der normalen Herzreize in Betracht, sondern alle oder doch die meisten makro-

*) ENGELMANN, a. a. O., S. 220.

skopisch nachweisbaren Stellen des Sinusgebietes können als solche funktionieren.

Beim entwickelten Warmblüterherzen sind diese Verhältnisse noch nicht in gleich eingehender Weise untersucht, aber so viel steht doch fest, daß auch hier im allgemeinen die Gegend der venösen Ostien die Ursprungstätte der normalen Erregungen ist. Schon ALBRECHT VON HALLER beschreibt die Pulsationen der großen Hohladern und erwähnt, daß die letzteren oft länger als selbst die Vorhöfe fortschlagen. JOH. MÜLLER schildert die Pulsationen der Hohladern und Lungenvenen des Marders und der Katze, G. COLIN von Pferd, Esel, Rind, Hund und Katze, wo er sie auch nach Abbinden der Venen vom Vorhof noch eine Weile unverändert fortdauern sah. Auch LAUDER-BRUNTON und FAYRER sahen die Hohlvenen noch klopfen, nachdem das übrige Herz schon stillstand. Weitere Beobachtungen lieferten für verschiedene Säuger MC. WILLIAM und KREHL und ROMBERG. Wie bei den Kaltblütern, werden wir auch hier das Vermögen der motorischen Reizerzeugung nicht einer einzigen oder wenigen, bestimmten, eng begrenzten Partien des Sinusgebietes, sondern diesem Gebiete in weiter, vielleicht in seiner ganzen Ausdehnung zuschreiben dürfen.

„Diese weite Verbreitung automatischer Reizbarkeit durch das ganze Sinusgebiet muß offenbar als eine für die Erhaltung regelmäßiger Herztätigkeit sehr vorteilhafte Einrichtung angesehen werden. In weiter Ausdehnung wird die Muskelwand an den venösen Ostien funktionsunfähig werden können, ohne daß das Herz aufhören müßte, als Ganzes in gewohnter Weise und Form fortzuschlagen. Es braucht ja nur eine kleinste Stelle automatisch tätig und mit dem Vorhof in reizleitendem Zusammenhang zu bleiben" (ENGELMANN).

„So stellt sich denn*) das Herz heraus als ein Muskel, der ohne Mitwirkung von Nervenfasern und Ganglien nicht nur sich selbst erregt, sondern der auch die Sukzession und Koordination der Bewegungen seiner einzelnen Abteilungen ohne Mithilfe intrakardialer Nerven in zweckmäßiger, die peristaltische Fortbewegung des Blutes veranlassender Weise auf rein myogenem Wege zustande bringt. Damit sind aber die Leistungen und ist die Bedeutung der Muskelzellen für den Herzschlag noch keineswegs erschöpft. Es gibt noch eine ganze Reihe für das Verständnis der Herztätigkeit und ihrer Beziehungen zum Kreislauf fundamental wichtiger Eigentümlichkeiten des Herzschlages, die man bisher auf Rechnung des intrakardialen Nervensystems schrieb, und die doch nachweislich durchaus nur auf den Eigenschaften der elementaren Muskelzellen beruhen."

Hierzu gehört in erster Linie das früher bereits ausführlich erörterte „Alles oder Nichts-Gesetz": daß die Größe der Kontraktion des Herzmuskels nicht wie bei anderen Muskeln von der Stärke des auslösenden Reizes abhängt, sondern daß der schwächste überhaupt wirksame Reiz gleich die größtmögliche Kontraktion auslöst. Es gilt dies Gesetz, wie für die Herzen aller Wirbeltiere, so auch für das kleinste isolierte Stück der Herzmuskulatur; es ist also unzweifelhaft schon in der Beschaffenheit der kontraktilen Substanz der einzelnen Muskelzelle begründet.

„Die eminente praktische Bedeutung dieses Gesetzes liegt darin, daß kraft desselben bei jeder Systole das in den Herzhöhlen vorhandene Blut möglichst vollkommen ausgetrieben wird, und damit eine möglichst große Gleichmäßigkeit der Blutzufuhr zum arteriellen System erreicht

*) Vgl. ENGELMANN, a. a. S., S. 236.

werden kann. Ein weiterer Vorteil ist darin gelegen, daß die Intensität der motorischen Impulse, welche ja ohne Zweifel im Leben vielen Schwankungen ausgesetzt sein wird, kraft der erwähnten Eigentümlichkeit innerhalb weiter Grenzen wird variieren können, ohne daß Kraft und Umfang der Systolen und damit die Zirkulation dadurch beeinflußt würde" (ENGELMANN).

Das Alles oder Nichts-Gesetz besagt nach den früher gemachten Erörterungen, daß bei jeder wirksamen Erregung der gesamte innerhalb der Muskelfasern für Kontraktionszwecke verfügbare Vorrat an potentieller Energie völlig verbraucht wird. Es tritt daher auch nach jeder Systole eine Erschöpfung der Muskelfasern ein — „refraktäres Stadium", und erst, wenn wieder neues, zur Umwandlung in kinetische Energie fähiges Material gebildet ist, wird eine neue Zusammenziehung möglich. Das „refraktäre Stadium" ist, wie das „Alles oder Nichts-Gesetz", eine Eigentümlichkeit der Herzmuskulatur. In ihm, also wiederum in einer Eigenschaft der Herzmuskelzellen, liegt der Grund, weshalb das Herz überhaupt gar nicht anders als intermittierend, periodisch sich zusammenziehen kann. (Aus demselben Grunde kann es auch niemals wie der Skelettmuskel in Kontraktur oder Tetanus verfallen.)

Das Alles oder Nichts-Gesetz erlangt aber seine volle praktische Bedeutung erst durch eine weitere, zuerst von ENGELMANN hervorgehobene Eigentümlichkeit der Herzmuskelzellen, die nämlich, daß auch ihre Erschlaffung im allgemeinen immer maximal, d. h. die im gegebenen Augenblick größtmögliche ist*). Die Geschwindigkeit, mit der vom Augenblick der beendigten Systole an die Muskelfasern des Herzens erschlaffen, ist, wie die myographische Untersuchung des blutleeren Organs mit der Suspensionsmethode ergibt, nicht nur sehr groß, sondern namentlich auch sehr konstant. Hierin liegt ein sehr auffälliger und wesentlicher Unterschied von den gewöhnlichen quergestreiften Muskelfasern (speziell der Kaltblüter), deren Erschlaffung im allgemeinen schon relativ länger dauert und außerdem durch viele Einflüsse (Ermüdung, Kohlensäure, Milchsäure, Blutmangel) bedeutend verzögert und unvollkommen gemacht wird. Beim Myogramm des Herzens bleibt der absteigende Teil der Zuckungskurve, die Dekreszente, immer steil, und es wird, falls nicht eine neue Systole zuvor einfiel, die Abszisse vollkommen und nach immer nahezu gleicher Zeit erreicht: ein „Verkürzungsrückstand" wird auch bei und nach größter Frequenzsteigerung und auch bei Einwirkung von CO_2, Milchsäure und nach dem Verbluten beim Herzmuskel im allgemeinen nicht beobachtet. Durch diese Eigentümlichkeit wird der große Vorteil erreicht, daß das Herz sich während jeder Diastole so schnell und so vollkommen wie möglich wieder mit Blut füllt, das nächste Schlagvolumen also wieder ein maximales sein kann. Daß dieses Schlagvolumen auch wirklich immer das im gegebenen Augenblicke größtmögliche ist, dankt es dem BOWDITCHschen Gesetze. „Es ist somit nicht nur die allgemeinste mechanische Bedingung für die Erhaltung des Blutkreislaufes, die rhythmische Pumpentätigkeit des Herzens, der beständige Wechsel von Füllung und Entleerung der Herzhöhle mit Blut schon durch die elementaren Eigenschaften der Muskelzellen gegeben, sondern durch dieselben Eigenschaften auch dafür gesorgt, daß dieser Wechsel stets in möglichst ausgiebiger Weise erfolgt" (ENGELMANN).

*) ENGELMANN, a. a. O., S. 238.

ENGELMANN schließt seine lichtvollen, hier vielfach im Wortlaut wiedergegebenen Auseinandersetzungen über die Eigenschaften des Herzmuskels mit folgenden Worten *):

„Überblicken wir die gesamten bisher behandelten Erscheinungen der Herztätigkeit, so werden wir uns des Erstaunens darüber nicht erwehren können, daß dies ganze komplizierte Muskelspiel der Herzpumpe bis in die feinsten Einzelheiten durch Verwendung eines einzigen histologischen Elements, einer quergestreiften Muskelzelle, zustande gebracht wird. Einzig den Eigenschaften dieser Muskelzellen verdankt es das Herz, wenn es selbsttätig, in unablässigem Wechsel von Zusammenziehung und Erschlaffung, immer in solchem Tempo, immer mit solcher Kraft und Ausgiebigkeit arbeitet, ja gar nicht anders arbeiten kann, daß eine Erhaltung des Kreislaufes in den Organen ermöglicht ist, wie es anderseits dem innigen Zusammenhang und der Anordnung dieser Zellen die zweckmäßige Kombination und Aufeinanderfolge der Bewegungen seiner einzelnen Abteilungen und eine Reihe von Selbstregulierungen und Sicherungen der Koordination verdankt.

„Freilich ist dies alles nicht ohne eine mannigfache, übrigens anatomisch weniger als physiologisch auffällige Differenzierung dieser Zellen im Laufe der Ontogenese wie der Phylogenese erreicht. Während ursprünglich alle Zellen mit Automatie, Kontraktilität, Reizbarkeit und Leitungsvermögen ausgestattet sind, entwickelt sich allmählich an den venösen Ostien die Fähigkeit automatischer Reizerzeugung zu höchster Höhe, während in der Wand der Kammer und nächstdem der Vorkammer Kontraktilität und Leitungsvermögen ihre mächtigste Ausbildung erreichen, und die zwischen beiden Abteilungen persistierenden Muskelbrücken im Besitz trägeren Leitungsvermögens und eigener automatischer Erregbarkeit verbleiben.“

In dem Vorstehenden haben wir in ausführlicher Weise die myogene Lehre des Herzschlages geschildert, wie sie von GASKELL und ENGELMANN begründet und insbesondere von letzterem Forscher ausgebaut worden ist. Wenn wir noch einmal kurz rekapitulieren, so lautet die myogene Lehre folgendermaßen:

Für den Ablauf der normalen Herzrevolution kommt nur der muskuläre Apparat des Herzens, nicht dessen Ganglien und Nervenfasern in Betracht. Das gesamte Herz stellt einen Muskel dar; die verschiedenen Herzabteilungen sind unter sich durch Muskelsubstanz verbunden. Der Herzmuskel besitzt Rhythmizität. Der Herzmuskel besitzt außerdem Automatismus, und zwar in seinen verschiedenen Teilen in verschiedenem Grade. Den stärksten Grad von Automatismus besitzt das venöse Herzende, i. e. das Einmündungsgebiet der großen Körpervenen in das Herz. Hier werden automatisch distinkte Reize erzeugt. Durch den Einzelreiz hervorgerufen, verläuft eine Kontraktionswelle vom venösen nach dem arteriellen Herzende. Die Geschwindigkeit dieser Kontraktionswelle ist aber nicht überall die gleiche; da wo die Welle die (nach der myogenen Theorie überall, auch bei den Säugetieren vorhandene) Muskelbrücke zwischen Vorhof und Ventrikel überschreitet, erfährt sie — wegen der Schmalheit und (fraglichen!) eigentümlichen Struktur der muskulären Verbindung — eine Verzögerung, weshalb sich Vorhof und Ventrikel in regelmäßiger Folge nacheinander kontrahieren.

Die Hauptbeweise für die myogene Theorie sind, kurz zusammengefaßt, folgende:

---

*) ENGELMANN, a. a. O., S. 247.

Die Leitung der Erregung erfolgt auf muskulärem Wege; denn wenn man das Herz zickzackförmig in Streifen zerschneidet, die nur durch schmale Muskelbrücken zusammenhängen, so wird ein an irgend einem Punkte angreifender Reiz gleichmäßig nach allen Seiten fortgeleitet. Es könnten freilich an der Reizleitung die die Muskelfasern allseitig umspinnenden Nervenfasern beteiligt sein; dies ist jedoch nicht der Fall: die Schnelligkeit der Reizfortpflanzung ist viel zu gering, als daß es sich um Erregungsleitung durch Nerven handeln könnte; außerdem: wenn man (nach BERNSTEIN) die Herzspitze abbindet, so sind sicher nach einigen Wochen alle Nervenfasern in der Herzspitze degeneriert (da sie ja von ihren weiter oberhalb liegenden Ganglien abgetrennt sind), gleichwohl erfolgt die Reizleitung wie am normalen Herzen. Der muskulären Reizleitung entspricht, daß der Reiz nicht bloß einseitig immer in derselben Richtung, sondern gelegentlich auch in umgekehrter Richtung erfolgen kann, sodaß man statt der vom Venenende nach dem Arterienende hin verlaufenden Kontraktionswelle eine vom arteriellen nach dem venösen Ende verlaufende Welle erzeugen kann. Wenn man die muskuläre Verbindung von Vorhof und Ventrikel (beim Kaltblüter) durchtrennt, die Nervenverbindung aber bestehen läßt, so kontrahieren sich die beiden Herzabteilungen nicht mehr in typischer Aufeinanderfolge, sondern ganz unabhängig voneinander; die typische Schlagfolge bleibt aber erhalten, wenn man die nervöse Verbindung durchtrennt, die muskuläre aber bestehen läßt.

Der Herzmuskel besitzt Rhythmizität: die ganglienfreie Herzspitze (auch die nach BERNSTEIN abgebundene Herzspitze, die nur aus muskulären Elementen besteht) kontrahiert sich auf einen Dauerreiz (chemischen Reiz, konstanten Strom) in rhythmischer Folge.

Der Herzmuskel besitzt Automatismus. Das rhythmisch pulsierende Herz niederer Tiere besteht nur aus Muskelzellen; es läßt bei sorgfältigster histologischer Untersuchung keine Ganglienzellen erkennen. Das Herz des Embryos schlägt regelmäßig (zeigt auch schon die „Zäsur“ zwischen Vorhof- und Ventrikelabteilung), ehe noch Ganglienzellen vorhanden sind, die später erst in die Herzmuskulatur einwandern. Der Bulbus arteriosus vom Frosch, der keine Ganglienzellen besitzt, vollzieht, mit Blut unter Druck gefüllt, eine lange Reihe spontaner Zuckungen. Kleinste Teile der Veneneinmündungsstelle (vom Frosch), die unter dem Mikroskop keine einzige Ganglienzelle erkennen lassen, zeigen ohne Zufuhr äußerer Reize tagelang regelmäßige Zuckungen.

Die myogene Theorie der Herztätigkeit stellt einen geschlossenen, einheitlichen Bau dar. Sie zeigt große Folgerichtigkeit und ist darum sehr bestechend. Man darf sich aber nicht verhehlen, daß manche ihrer Grundlagen durchaus nicht fest gesicherte sind, und daß sich gewichtige Einwände gegen sie erheben lassen. Die myogene Theorie ist jedenfalls noch weit entfernt, eine „Lehre“ der Herztätigkeit zu sein. Im folgenden sollen die gegen die myogene Theorie zu erhebenden Einwände besprochen werden.

Beginnen wir wiederum mit der Reizleitung. Der ENGELMANNsche Zickzackversuch sollte beweisen, daß die Reizleitung auf muskulärem Wege erfolgt. Nun wurde später gezeigt, daß die einzelnen Muskelfasern von einem dichten Netz feinster Nervenfasern, die allseitig miteinander in Verbindung stehen, umgeben sind. Es bleiben daher in

den Engelmannschen Muskelbrücken sicher auch zahlreiche Nervenfasern erhalten. Engelmann sucht nun zu beweisen, daß die Nervenfasern tatsächlich nicht bei der Reizleitung beteiligt seien, weil diese für Nerven viel zu langsam erfolge. Engelmann gibt die Leitungsgeschwindigkeit im Froschventrikel = 3 cm pro Sekunde an. Wie er aber in späteren Publikationen selbst betont, ist diese Zahl wohl zu niedrig; für die Leitungsgeschwindigkeit im Vorhof des Frosches findet er bedeutend höhere Zahlen: 9—20 cm pro 1 Sekunde. Immerhin sind diese Zahlen sehr gering, verglichen mit denjenigen für die Reizleitung des motorischen Froschnerven = 20—30 m pro 1 Sekunde und mehr. Nun wird aber — mit Recht — betont, daß man die Reizleitung im Herzen nicht in Parallele setzen dürfe mit der in markhaltigen Muskelnerven, sondern mit der Reizleitung in marklosen Nerven. Für den marklosen Nervus olfactorius wurde nun von Nikolai und Garten nachgewiesen, daß er nur mit einer Geschwindigkeit von 5—20 cm pro 1 Sekunde leitet. Engelmann macht allerdings den Einwand, daß man gerade diesen Nerven nicht zum Vergleich heranziehen dürfe (s. oben S. 696). Neuerdings hat nun Bethe Versuche über Leitungsgeschwindigkeit am Warmblüterherzen einerseits, am marklosen Nervennetz der Medusen anderseits angestellt*). Bethe verfuhr folgendermaßen: Er entnahm einem frischgetöteten Hunde möglichst schnell das Herz, schnitt die Kammer ab, rollte sie zu einem 8—15 cm langen Bande auf, fixierte dasselbe auf einer Korkplatte und setzte auf die beiden Enden Pelotten mit Schreibhebeln, durch die er gleichzeitig Induktionsschläge zuführen konnte. Er verfuhr so rasch (bei dem raschen Absterben des Warmblüterherzens ist dies ja absolut nötig), daß er schon wenige Minuten nach der Herzentnahme Kurven aufnehmen konnte. Die Ausmessung der Kurven ergab im Anfang des Versuches stets ziemlich hohe Geschwindigkeiten, im Maximum 130 bis 225 cm pro 1 Sekunde. „Die Schnelligkeit der Kontraktionswelle beim Hundeherzen übertrifft also die des kleinen Froschherzens um mehr als das Zehnfache und hat schon einen Wert, der die Leitungsgeschwindigkeit vieler Nerven übertrifft. Man muß aber vermuten, daß die Geschwindigkeit noch viel größer ist, weil das Herz zur Zeit der Untersuchung doch schon unter sehr ungünstigen Bedingungen steht**).“ — Sehr gut zu den in Rede stehenden Versuchen eignet sich der Mantel von Medusen, weil man an demselben die muskulären Partien von solchen, die nur ein Netz von marklosen Nervenfasern tragen, scharf abtrennen kann. Bethe fand nun bei den Medusen eine Leitungsgeschwindigkeit der marklosen Nervenfasern von 30—50 cm pro 1 Sekunde. Es liegt also bei den Medusen (bei denen die Leitung sicher nervös ist) die Leitungsgeschwindigkeit mitten zwischen der bei dem kleinen Froschherzen und der bei dem größeren Hundeherzen. Damit verliert aber der Engelmannsche Satz, daß die Leitung im Herzen wegen ihrer geringen Geschwindigkeit muskulär sein müsse, seine Beweiskraft.

Wir hatten oben angegeben, daß uns folgender Beweis für die muskuläre Reizleitung bindend erscheine:

Wenn man einem Frosch nach Bernstein die Herzspitze abbindet, also die in der Herzspitze vorhandenen (marklosen) Nervenfasern von ihren zugehörigen (oberhalb gelegenen) Ganglienzellen abtrennt, so sei

*) Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903, S. 438.

**) Bethe, a. a. O., S. 439.

anzunehmen, daß nach einigen Wochen sämtliche Nervenfasern in der Herzspitze degeneriert sind. Da die letztere dann immer noch, wie normal, einen irgendwo — lokal — angreifenden Reiz prompt nach allen Seiten weiterleitet, so könne die Reizleitung nur auf muskulärem Wege erfolgen. Hiergegen kann man nun aber folgendes einwenden: Ist durch die Abbindung wirklich die Verbindung der Nervenfasern absolut aufgehoben? Wenn man um den motorischen Nerven eines Kalt- oder Warmblüters eine Schlinge führt und die Schlinge zusammenzieht, so erhält man gleichwohl nicht selten zu seinem Staunen auf Reizung oberhalb der Abbindung eine Zuckung unterhalb derselben. Nur durch sehr energisches Quetschen kann man die Kontinuität im Nerven sicher aufheben. Es müßte also bei dem oben angeführten Versuch noch der anatomische Nachweis der Degeneration der marklosen Nervenfasern in der Herzspitze beigebracht werden, was bisher noch nicht erfolgt ist. BETHE macht aber noch weitere Einwände. Zunächst „brauchten marklose Nervenfasern, die von den zugehörigen Ganglienzellen getrennt wurden, nicht notwendig zu degenerieren; marklose Nervennetze ohne Ganglien besäßen vielfach eine gewisse Autonomie". Nun dürfte die Lehre von der Autonomie ganglienloser Nervennetze doch nicht allzuviel Anhänger unter den Biologen finden; wir halten vorläufig — bis zur Beibringung eindeutiger, das Gegenteil sicher beweisender Tatsachen — daran fest, daß an nervösen Apparaten die Autonomie stets an Zellen, i. e. Ganglienzellen, gebunden ist, daß Nervenfasern nur zur Reizübertragung, nie zur Reizerzeugung dienen, und daß von den Ganglienzellen abgetrennte Nervenfasern immer degenerieren. Nun hält aber BETHE — allerdings im Gegensatz zu fast allen anderen Forschern — die Herzspitze nicht für ganglienzellenfrei. Wir haben oben die Angaben BETHES ausführlich wiedergegeben (S. 667 und Fig. 104). Sind seine Beobachtungen richtig, enthält der Ventrikel auch in seinen tieferen Abschnitten Ganglienzellen neben den Nervenfasern, so verliert der oben angeführte Versuch natürlich vollständig seine Beweiskraft.

Der myogenen Theorie haben, wie oben (S. 697) bereits erwähnt, besondere Schwierigkeit solche Fälle gemacht, bei denen das venöse Herzende wie auch der Ventrikel regelmäßig schlugen, das Atrium dagegen in Ruhe verharrte. Solche Fälle sind von verschiedenen Autoren am ermüdeten bezw. geschädigten Herzen beobachtet worden; man kann ferner diesen Zustand durch Vagusreizung wie durch Muskarinaufträufelung hervorrufen. Wenn aber der zwischen Sinusgebiet und Ventrikel gelegene Herzmuskelabschnitt (das Atrium) bei Tätigkeit jener in Ruhe bleibt, so kann von einer muskulären Leitung, von einer Kontraktionswelle, die vom venösen zum arteriellen Herzende verläuft, nicht die Rede sein. ENGELMANN hat nun zur Erklärung dieser Erscheinungen auf Versuche am quergestreiften Skelettmuskel hingewiesen, bei denen der in Aqua dest. getauchte „wasserstarre" Sartoriusteil auf Reizung keine Kontraktion zeigte, wohl aber den Reiz weiter zu leiten imstande war. ENGELMANN hat den Sartoriusversuch mit Erfolg am wasserstarren Vorhof des Froschherzens wiederholt. Im Anschluß an diese Beobachtungen entwickelt ENGELMANN die Ansicht, daß Leitungsfähigkeit und Kontraktilität (wie auch Erregbarkeit) am Herzmuskel mehr oder weniger getrennt voneinander auftreten können. Demgegenüber hat — mit Recht — H. E. HERING hervorgehoben, daß eine solche Trennung unter Annahme eines einheitlichen Substrates nicht angängig erscheine. HERING ist selbst ein Anhänger der myogenen Theorie. Er zeigt, daß bei dem

Wasserstarreversuch das Leitungsvermögen des Herzmuskels Hand in Hand mit der Kontraktilität abnimmt. Nur wird durch mechanische Behinderung die Äußerung der Kontraktilität zu einer Zeit unsichtbar, wo das Leitvermögen noch demonstrierbar ist; kurze Zeit später ist auch das letztere aufgehoben. – GASKELL hebt noch ein zweites Moment hervor: Ein Herzabschnitt (der Vorhof) könne bei oberflächlicher Beobachtung wie bei Registrierung mit nicht sehr empfindlichen Schreibapparaten mitunter untätig erscheinen, während er bei genauerem Zusehen noch schwache regelmäßige Kontraktionen zeige. Nun kann man Vorhofstillstand auch durch Vagusreizung oder durch Applikation von Muskarin erhalten. Hier kann man nach BETHE selbst mittels des Mikroskopes keine Andeutung von Kontraktionen am Vorhof entdecken. Der Vorhof ist hier auch nicht mechanisch an der Kontraktion verhindert, er ist nur (durch Nerveneinfluß) gehemmt: ein Tropfen Atropin macht sofort den Vorhofstillstand wieder verschwinden. Der Vorhof kann leiten, ohne daß er eine Spur einer Kontraktion ausführt, wiewohl seine Muskelfasern hierzu sehr gut imstande wären. Hier scheinen also Leitvermögen und Kontraktilität tatsächlich getrennt. Darin scheint nach BETHE ein klarer Beweis zu liegen, daß „ein Gewebe im Herzen existiert, welches leitet, ohne sich zu kontrahieren, und solche Gewebe pflegen wir nervös zu nennen“*). — LANGENDORFF erwähnt noch folgendes: „Ich habe oft die Vorhöfe des Säugetier- und des Schildkrötenherzens infolge von Tetanisierung flimmern gesehen, während indes die Kammern regelmäßig zu schlagen fortfuhren, bin aber allerdings außerstande, anzugeben, ob dabei die Venen ihre Pulsationen bewahrt hatten, oder nicht. Wäre dies der Fall, so läge damit ein noch viel stärkerer Einwand gegen jenen Leitungsvorgang vor, als es der Vorhofstillstand ist. Denn daß die Leitungswelle ruhig über einen in tumultuarischer Tätigkeit befindlichen Herzteil fortzuschreiten vermöge, ist undenkbar**).“

Da nach der myogenen Theorie die Herzrevolution eine wellenförmig vom venösen zum arteriellen Herzende fortschreitende Kontraktion darstellt, so ist zu verlangen, daß am Ventrikel die Kontraktion da beginne, wo die Welle auf ihn übergreift, i. e. an der Atrioventrikulargrenze, und von der Basis regelmäßig zur Spitze fortschreite. Dies ist auch tatsächlich beim Froschherzen der Fall. Anders verhält sich die Sache beim Warmblüterherzen. WALLER und REID [106]) haben am ausgeschnittenen Herzen von Hunden, Katzen, Kaninchen, Schafen mit Hilfe eines Doppelmyographen festgestellt, daß in den meisten Fällen die Systole von der Herzspitze ausgeht; in einigen Fällen war kein zeitlicher Unterschied bemerkbar, und nur in zwei Fällen ging die Basis der Spitze voraus. Auch die Untersuchung des elektrischen Verhaltens (Negativität des sich kontrahierenden Teiles) führte WALLER zu dem gleichen Ergebnis (auch für das Herz vom Menschen). Gegenüber WALLER und REID behaupten BAYLISS und STARLING [136]), daß man den von der Spitze nach der Basis gerichteten Verlauf des Aktionsstromes nur am geschädigten Herzen beobachte, daß aber unter normalen Bedingungen auch beim Säugetierherzen die Welle der Negativität von der Vorhofgrenze zur Kammerspitze fortschreite. Die Untersuchungen von LANGENDORFF und SCHLÜTER [288]) am isolierten durchbluteten Katzenherzen haben die Angaben von WALLER und REID im wesentlichen bestätigt. Die Fortpflanzung des

*) BETHE, a. a. O., S. 444.
**) LANGENDORFF, Herzmuskel und intrakardiale Innervation, S. 341.

Aktionsstromes wurde mit Hilfe der sekundären Zuckung zweier Nervmuskelpräparate verfolgt. Die Ergebnisse waren folgende: Es finden sich Fälle, in denen die Negativität früher an der Kammerbasis eintritt als an der Spitze; weit häufiger ist das Umgekehrte der Fall. In der Regel aber zeigt dasselbe Herz erst ein meist nur kurzes Stadium, in welchem die Basis, und ein späteres, bis zum Schluß der Beobachtung anhaltendes, in welchem die Spitze vorangeht. Zwischen beiden kann sich ein Zeitraum finden, in welchem beide Herzstellen gleichzeitig negativ zu werden scheinen.

Ein großer Teil der Beobachtungen stimmt also darin überein, daß die Kontraktion nicht, wie die myogene Theorie es fordert, von der Basis des Herzens ihren Ausgang nimmt. Hier ist nun aber folgendes zu bemerken: Die muskuläre Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel ist — wenn überhaupt vorhanden — beim Warmblüter eine äußerst schmale; sie ist auf eine einzelne Stelle im Septum der beiden Herzhälften, nahe der hinteren Herzwand, beschränkt. Man kann daher nicht die Forderung aufstellen, daß die Kontraktion von der Gesamtbasis des Ventrikels aus nach der Herzspitze fortschreite, sondern man kann nur fordern, daß sie von jener genau zu lokalisierenden Stelle ausgehe; dann aber dürften die anscheinend sich widersprechenden Angaben über das Fortschreiten der Kontraktionswelle am Ventrikel verständlich erscheinen.

Die myogene Theorie fordert unbedingt das Bestehen einer muskulären Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel oder setzt vielmehr dieselbe voraus. Ist nun das Bestehen einer solchen Verbindung beim Warmblüterherzen absolut sicher erwiesen? Ich habe oben (S. 652 ff.) alle diesbezüglichen positiven Angaben ausführlich registriert, z. T. wörtlich wiedergegeben. Nach diesen scheint ja das Bestehen solcher Verbindungen bei einzelnen Tieren wie auch beim Menschen erwiesen. Die Verbindung müßte aber natürlich ausnahmslos bei allen Säugetieren vorhanden sein, und sie müßte mit unbedingter Sicherheit, ohne große künstliche Hülfsmittel, nachzuweisen sein. Ich habe nun eine große Anzahl Kaninchen- und Katzenherzen auf die Muskelverbindung zwischen Vorhof und Ventrikel angesehen (alle mir in neuerer Zeit zur Sektion kommenden Tiere) und muß gestehen, daß ich trotz eifrigen Suchens makroskopisch niemals eine sichere Muskelverbindung, sondern immer nur eine anscheinend vollständige bindegewebige Scheidung von Vorhöfen und Ventrikeln durch das Septum atrioventriculare gefunden habe. Mikroskopische Untersuchungen habe ich noch nicht gemacht. Aber ich meine, es ist bedenklich, wenn man von einem physiologisch so wichtigen Herzteil, wie der muskulären Vorhof-Ventrikel-Verbindung, nur mit der Hilfe des Mikroskopes etwas entdecken kann. Sind doch auch da, wo es gelungen ist, an einer Stelle wenigstens den Übergang von Vorhof- und Ventrikelmuskulatur zu entdecken, die Dimensionen des „Atrioventrikularbündels" außerordentlich geringe (0,1 mm Durchschnitt beim Herzen des Menschen!). Natürlich kann die Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel eine sehr schmale, schließlich auch mikroskopische sein; jedenfalls aber muß sie als überall vorhanden nachgewiesen werden, auch wenn dieser Nachweis auf breiterer Basis mühsam und zeitraubend erscheint. Wird dagegen an einer einzigen Warmblüterspezies einwandfrei gezeigt, daß überall Vorhof- und Ventrikelmuskulatur getrennt sind, so ist damit die ganze myogene Theorie hinfällig geworden.

Wir kommen jetzt zu der Erörterung der Beweise für den Automatismus des Herzmuskels. Da wird als erstes Hauptargument aufgeführt, daß das embryonale Herz von Warmblütern schlage, bevor noch Ganglienzellen in dasselbe eingewandert seien. Daß in dieser Zeit (vor dem 4. bis 5. Tage beim Hühnchen) im Herzen Nervenfasern und Nervenzellen nicht vorhanden sind, ist wohl als sicher anzunehmen. Nun besteht aber zu jener Zeit das Herz noch gar nicht aus Muskelzellen. Es stellt vielmehr einen aus bläschenförmigen, endothelartigen, kontraktilen Zellen zusammengesetzten Schlauch dar. Diese Zellen wandeln sich erst später (nach His jun. vom 5. Tage an) in quergestreifte Muskelzellen um. Es beweist also das Verhalten des embryonalen Herzens tatsächlich nichts für den Automatismus (und die Leitfähigkeit) von Muskelzellen. Aus den embryonalen, bläschenförmigen Zellen können sich später sowohl Muskel- wie Nervenelemente entwickeln. Nun hat allerdings His nachgewiesen, daß die großen Ganglienzellen erst später von außen in das Herz hineinwandern. His nimmt an, daß die Nervenfasern im Herzen sich noch später entwickeln, indem sie von den großen Herzganglien ihren Ursprung nehmen. Dagegen bemerkt aber Bethe: „Bei der Dürftigkeit der Methoden, über die die histologische Embryologie zurzeit gebietet, konnte His eigentlich nur über die Herkunft der großen Ganglienzellen etwas aussagen, über die markhaltigen Nervenfasern schon fast nichts und über die zahllosen marklosen Fasern und deren kleine, damals noch kaum bekannte Ganglienzellen gar nichts. Wo und wann diese entstehen, ob sie einwandern oder in loco gebildet werden, darüber ist nichts bekannt; und ehe dies nicht feststeht, kann nicht behauptet werden, daß die Bewegungen des embryonalen Herzens ohne Nervenelemente vor sich gehen. Höchst verdächtig und auf ein frühzeitiges Vorhandensein von Nervenelementen deutend ist der von His gemachte Befund, daß das embryonale Hühnerherz schon frühzeitig auf Muskarin reagiert*)." Selbst wenn es sich aber herausstellen sollte, daß das embryonale Herz noch ganz frei von marklosen Nervenfasern und kleinen Ganglienzellen ist zu einer Zeit, wo seine Bläschenzellen sich in quergestreifte Muskelzellen umzuwandeln beginnen, so würde das Verhalten des embryonalen Herzens immer noch nicht beweisend sein für das entwickelte Herz des Warmblüters, und würde auch die Übertragung eines Teiles der Leistung von einem Organelement (embryonale Muskelzelle) auf ein anderes (Nervenzelle und Nervenfaser) den Prinzipien der Entwicklung nicht widersprechen**). Ähnliches, wie das, was von der ontogenetischen Entwicklung in diesem Sinne gilt, könnte auch für die phylogenetische Geltung haben. Wenn also das Herz von Schnecken, Ascidien usw. pulsiert, ohne daß man Nervenzellen in ihm nachweisen kann, so präsumiert diese Erscheinung nichts für das höher differenzierte Wirbeltierherz. Was die Angaben über selbständige rhythmische Bewegungen von abgeschnittenen Gliedern von Arthropoden und isolierten Säugetiermuskeln (Zwerchfell, Interkostalmuskeln) betrifft, so liegt doch wohl nur eine oberflächliche Analogie vor; denn als automatisch kann man solche unter durchaus abnormen Bedingungen erfolgende Bewegungen nicht bezeichnen. Der abgeschnittene Schwanz der Eidechse dürfte übrigens seine rhythmische Spontaneität den in ihm enthaltenen Rückenmarksresten verdanken.

*) Bethe, a. a. O., S. 435.
**) Vgl. Langendorff, a. a. O., S. 339.

Einen Beweis für den Automatismus des Herzmuskels sehen die Vertreter der myogenen Lehre darin, daß ganglienfreie Abschnitte des Herzens auf geringfügige Eingriffe oder auch ganz spontan pulsieren. Hierfür wird angeführt der Wiederbeginn der Ventrikelkontraktionen nach der Ausführung der I. STANNIUSschen Ligatur; dieselbe erfolgt beim Kaltblüter nach längerer Zeit ($^3/_4$ Std. und darüber), beim Warmblüter dagegen fast unmittelbar. Nun kann man aber einwenden, daß an der Ventrikelbasis noch Ganglienzellen vorhanden sein können. Die Herzspitze des Frosches soll nun freilich keine Ganglienzellen enthalten; sie kontrahiert sich aber rhythmisch, wenn ihr Inneres unter Druck gesetzt oder wenn sie vom konstanten Strom durchströmt wird. Die Vertreter der neurogenen Theorie betonen aber, daß spontan die ganglienfreie Herzspitze doch eben nie Kontraktionen vollführe, daß also von Automatismus nicht die Rede sein könne. (BETHE behauptet zudem, daß die Herzspitze gar nicht ganglienzellenfrei sei, sondern Hunderte von kleinen Ganglienzellen enthalte — s. oben S. 667).

Nun kann allerdings die myogene Theorie den Automatismus der Herzspitze aufgeben; sie reserviert denselben für die muskulären Teile des Venenendes des Herzens. Aber da der ganze Ventrikel wieder zu klopfen anfängt, auch wenn er vom Sinusgebiet abgetrennt worden ist, so sieht sich die myogene Theorie genötigt, die Hilfshypothese zu machen, daß auch den Muskelanteilen der Atrioventrikularfurche, dem „Atrioventrikulartrichter", Automatismus innewohne, von dem derselbe aber im gewöhnlichen Leben gegenüber dem stärker entwickelten Automatismus des Sinusgebietes, von dem die Reize normalerweise ausgehen, keinen Gebrauch mache. Der Automatismus des Atrioventrikulartrichters wird mit einer mehr embryonalen Natur dieses Muskelteiles erklärt. Nun ist die „embryonale Natur" der dort befindlichen Muskelzellen durchaus problematisch; ja es muß das Bestehen einer muskulären Verbindung von Vorhof und Ventrikel beim Warmblüter erst noch definitiv gesichert werden. ENGELMANN gibt nun an, daß der ganglienzellenfreie Bulbus arteriosus spontan pulsiere, vor allem, daß kleinste Teile des Sinus venosus bezw. der Venenenden, an denen genaue mikroskopische Durchmusterung keine einzige Ganglienzelle erkennen läßt, ohne jede Zufuhr eines äußeren Reizes stunden- und tagelang spontan pulsieren. Diese letztere Beobachtung scheint mir entscheidend. Hält sie der schärfsten Kritik stand, läßt sich mit den sorgfältigsten histologischen Methoden keine Ganglienzelle in solchen spontan pulsierenden Stückchen erweisen, so erscheint der myogene Automatismus erwiesen. In solchen Stückchen sind außer den Muskelzellen allerdings noch feinste marklose Nervenfasern vorhanden; aber diesen Nervenfasern Autonomie zuzuerkennen, dazu können wir uns nicht verstehen. BETHE ist allerdings hierzu ohne weiteres geneigt. Er schreibt in seinen interessanten Ausführungen*): „Die Koordination der Bewegungen der vier Herzabteilungen beim Warmblüterherzen muß in nervösen Einrichtungen gesucht werden, wie das von allen Anhängern der Ganglienzellentheorie getan wird. Vorläufig liegt kein wesentlicher Grund vor, den großen Ganglienzellen, welche in den verschiedenen Abteilungen liegen, die Anteilnahme an der Koordination zu- oder abzusprechen. Wenn die großen Ganglienzellen etwas mit der Koordination zu tun haben, dann kann man annehmen, daß in ihnen ein Widerstand gelegen ist, der das Weiterschreiten der Bewegung verzögert. Unbedingt

*) BETHE, a. a. O., S. 450.

nötig haben wir aber die großen Ganglienzellen nicht, um die Koordination auf nervösem Wege zu erklären, und es ist sehr gut möglich, daß sie mit derselben nichts zu tun haben. ENGELMANN hat zuerst gezeigt, daß die Kontraktionswelle im Herzfleisch überall da eine große Verzögerung erfährt, wo sie eine schmale Brücke zu passieren hat. Stehen mehrere Teile der Kammer durch dünne Brücken miteinander in Verbindung, so pulsiert jede (bei erhaltenem Zusammenhang mit dem Vorhof) gewissermaßen für sich. Ganz dasselbe beobachtete ich bei den Medusen, wo ja die Leitung ganz sicher nervös ist. Stehen zwei Muskelfelder (von Rhizostoma) durch das breite muskellose Stück in Zusammenhang, so kontrahieren sich beide bei Reizung des einen so schnell nacheinander, daß man mit bloßem Auge keinen Unterschied wahrnimmt. Reduziert man die Verbindung jetzt auf eine schmale, muskelfreie und nur Nerven enthaltende Brücke, so fängt das nicht gereizte Muskelfeld erst zu schlagen an, wenn das gereizte seine Kontraktion fast beendet hat. Die vom Vorhof in den Ventrikel eintretenden Nervenfasern teilen sich nun vielfach. Sicher tritt dabei eine ungeheure Vervielfältigung der Fasern ein. Wir haben also etwas ganz Ähnliches vor uns wie bei dem Versuch mit der dünnen Brücke, und es besteht die Möglichkeit, allein hieraus die Koordination des Herzens und ihre Reziprozität zu erklären." BETHE geht so weit, sogar das Refraktärstadium als eine Eigenschaft des Nervennetzes, nicht der Herzmuskelfasern in Anspruch zu nehmen. Er findet die Berechtigung hierzu darin, daß sich an dem Nervennetz der Medusen mit Sicherheit ein Refraktärstadium konstatieren lasse. Auch an höheren nervösen Zentralteilen (Atemzentrum der Fische) sei ein Refraktärstadium nachzuweisen. Daß das Refraktärstadium beim Herzen eine Eigenschaft der Herzmuskelzellen sei (was bisher wohl von allen Forschern angenommen wurde), sei eine willkürliche Annahme. Dieselbe habe zur Voraussetzung, daß die Muskulatur des Herzens direkt, und zwar leicht reizbar ist. Dies sei eine unbewiesene Hypothese (!?). Es sei sehr gut möglich, daß die direkte Erregbarkeit des Herzmuskels eine sehr geringe sei, und daß die Muskulatur viel leichter vom Nervennetz aus anspreche. In diesem Falle sei es möglich, daß das Refraktärstadium Eigenschaft des Nervennetzes sei, wie es bei den Medusen tatsächlich der Fall sei. — BETHE ist Anhänger der „Reflextheorie des Herzschlages". Die ruhende Herzspitze werde durch Dauerreize (chemische Reize, konstanten Strom) auf reflektorischem Wege zu rhythmischen Pulsationen gebracht (?). Beim sinuslosen Herzen seien es „okkulte" Reize, die zum Wiederschlagen führen. Nach GOLTZ und ROSENTHAL gehen auch die normalen Herzbewegungen von dauernden geringen Reizen aus; die Empfindlichkeit der betreffenden Teile, nämlich des Sinusgebietes, sei so groß, daß es nicht gelingt, alle Reize von ihm fernzuhalten. BETHE schließt: „Ich glaube, daß bei den Medusen und beim Herzen nichts im Wege steht, die rhythmischen Bewegungen als Reflexbewegungen anzusehen, bei denen ein konstanter Reiz durch Summation zu rhythmischen Entladungen führt. Durch das Vorhandensein eines starken Refraktärstadiums wird das Entstehen rhythmischer Erfolge gefördert, vielleicht erst möglich gemacht. Da wir ein Refraktärstadium als eine häufige Eigenschaft nervöser Zentralteile (resp. Fibrillengitter) kennen gelernt haben, so dürfen wir auch hier die refraktäre Periode auf das Konto der nervösen Elemente setzen*)."

---

*) BETHE, a. a. O., S. 456.

Wir können uns mit der „Reflextheorie“, soviel Bestechendes sie zu haben scheint, nicht befreunden, so wenig wie wir die „Blutreiztheorie“ zu akzeptieren vermochten. Wenn ein Stückchen von einem Venensinus vom Frosch in einem Uhrschälchen, vor Austrocknung, Luftzutritt, Erschütterung geschützt, tagelang regelmäßige Kontraktionen vollführt, so können wir uns das nicht anders als durch „Automatismus“ erklären, wobei nochmals betont sei, daß unter Automatismus des Herzens bezw. des Venensinus nichts anderes zu verstehen ist, als daß das Herz aus in seinem Innern gelegenen Ursachen, also anscheinend „von selbst“ klopft.

Wir haben im vorstehenden die neurogene und die myogene Lehre der Herztätigkeit dargelegt und kritisch beleuchtet — wie wir hoffen, ohne Voreingenommenheit. Die neurogene bezw. myogene Lehre ist kein Dogma, an dem man mit einer gewissen Leidenschaftlichkeit festzuhalten hat. Es sind einfach Theorien, die sich den Tatsachen anzupassen haben. Die Entscheidung wird die genaue anatomische Forschung und das physiologische Experiment bringen.

Die Herznerven. Es wird gegen die myogene Theorie des Herzschlages häufig folgender Einwand gemacht: Wenn alle die Leistungen, die man früher den Herznerven zuschrieb: die automatische Reizerzeugung, die Koordination, die Reizleitung, von der Herzmuskulatur ausgeführt werden, was bleibt denn da für die Herznerven und Ganglien, die doch einmal da sind und sicher nicht zwecklos da sind, eigentlich zu tun übrig? Hierauf soll in dem Folgenden Antwort gegeben werden. Nach ENGELMANN *) genügt im Embryonalzustand für den unter verhältnismäßig gleichförmigen Lebensbedingungen befindlichen Organismus der Muskelapparat des Herzens den Bedürfnissen der Zirkulation. Später ist dies nicht mehr der Fall, indem unter den gesteigerten und mannigfach wechselnden Einflüssen der Umgebung und mit der zunehmenden Ausbildung und Differenzierung und der wachsenden Tätigkeit aller Körperorgane an Herz und Blutkreislauf höhere und mannigfachere Ansprüche gestellt werden. Es bilden sich daher beim Herzen im Laufe der weiteren Entwicklung Vorrichtungen und Hilfsmittel aus, welche eine Anpassung seiner Tätigkeit an die qualitativ und quantitativ gesteigerten Anforderungen ermöglichen. Diese Hilfsmittel werden geliefert durch die Verbindung des Herzens mit dem Nervensystem, durch das Einwandern von Neuronen in das Herz und die sich daran anschließende Ausbildung des intrakardialen Nervenganglienssystems. Man hat von da ab mit der Tatsache zu rechnen, daß das Herz unter Nerveneinfluß steht und in seiner Wand ein eigenes, reich entwickeltes, mit dem übrigen Nervensystem in innigstem, wechselseitigem Zusammenhange stehendes Nervensystem enthält. „Kein Vorwurf kann törichter sein, als daß die myogene Theorie von der Bedeutung dieses Nervensystems, ja der Herznerven überhaupt, keine Rechenschaft zu geben wisse. Im Gegenteil haben gerade die vom Standpunkt der neuen Lehre aus unternommenen Experimentaluntersuchungen eine Fülle von Leistungen der Herznerven aufgedeckt, von denen die ältere Forschung nichts wußte und ihrer ungenügenden Methodik halber auch gar nichts wissen konnte, und sie haben zugleich den Weg zu einem tieferen Ver-

*) ENGELMANN, Myogene Theorie und Innervation des Herzens. In „Deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts“, Liefg. 104, S. 247 f.

ständnis der Beziehungen der intra- und extrakardialen Nervenapparate zur Herztätigkeit eröffnet (ENGELMANN).“ Früher achtete man insbesondere auf die Änderung der Frequenz des Herzschlages unter dem Einfluß von Nervenreizung, dann bald auch auf die Energie der Kontraktionen. Aber auch die Anspruchsfähigkeit für Reize (die Erregbarkeit) wie das Reizleitungsvermögen kann durch Nervenwirkung in mannigfacher Weise beeinflußt werden. Zum Zwecke einer genauen, unzweideutigen und zugleich kurzen Darstellung der Tatsachen hat ENGELMANN folgende Nomenklatur geschaffen. Er unterscheidet vier verschiedene Arten von Nervenwirkungen:

chronotrope, welche das Tempo des Herzschlages modifizieren (χρονος — die Zeit);

inotrope, welche die Kontraktilität (Kraft, Umfang, Form, Dauer der Bewegung) verändern (ἴς — die Kraft);

bathmotrope, welche die Anspruchsfähigkeit für Reize (die Reizschwelle) ändern (βαθμος — die Schwelle);

dromotrope, welche das Reizleitungsvermögen beeinflussen (δρομος — der Lauf).

Diese Fülle der Bezeichnungen könnte manchem beim ersten Hören als eine Überfülle erscheinen, die verwirrend wirken müsse. Dem ist aber nicht so. Die Bezeichnungen sind leicht verständlich und, was noch mehr wert ist, nicht mißverständlich. Sie ermöglichen eine leichte, präzise Verständigung über beobachtete Wirkungen. Jede der obengenannten Wirkungen kann in negativem oder positivem Sinne auftreten; damit sind acht verschiedene Arten von Nerveneinflüssen gegeben, deren Träger nach ENGELMANN ebensoviele Arten von besonderen Nervenfasern sind. Alle in positivem Sinne erfolgenden Wirkungen werden passend nach GASKELL als augmentatorische, alle entgegengesetzten als inhibitorische zusammengefaßt. Die ersteren laufen, wie es scheint, ausschließlich oder doch vorwiegend in der Bahn des Sympathicus, die letzteren in der des Vagus. — Eigentliche motorische Nerven gibt es, wie wir oben (S. 682) ausführlich auseinandergesetzt haben, am Herzen nicht; es existiert kein Nerv, durch dessen Reizung wir eine Kontraktion des (künstlich stillgestellten) Herzens auslösen könnten. Außer den augmentatorischen und inhibitorischen Nerven gibt es an zentrifugalen, „efferenten“ Herznerven noch (wenigstens am Herzen der Warmblüter) vasokonstriktorische Fasern (im Vagus) und vasodilatatorische Fasern (im Sympathicus) für die Koronargefäße. — An zentripetalen, „afferenten“ Nerven besitzt das Herz sensible, im Vagus verlaufende Fasern. Normalerweise spüren wir unser Herz ja nicht; gelegentliche Verstärkung des Herzschlages fühlen wir nur als Erschütterung der Rippen. HARVEY konnte von dem durch eine Verwundung freigelegten Herzen des jungen Grafen von MONTGOMERY keine Empfindungen auslösen. Wohl aber werden bei gewissen Erkrankungen des Herzens bezw. seiner Gefäße sehr unangenehme Sensationen vom Herzen aus hervorgerufen. — Einen besonderen, sehr wichtigen, zentripetalen Nerv besitzt das Herz (und der Anfangsteil der Aorta) in dem Nervus depressor. Der Depressor wird erregt, wenn der Druck in der Aorta einen exzessiv hohen Grad erreicht, und so die systolische Entleerung des Herzens erschwert wird. Die Reizung des Depressors führt reflektorisch eine Erweiterung der Gefäße herbei, wodurch der Druck sinkt, und der Widerstand, den das Herz zu überwinden hat, geringer wird.

Daß im Herzen sensible, „afferente“ Ganglienzellen vorhanden sind, wird von Dogiel und His und Romberg bejaht, von Engelmann, Gaskell. Langley bestritten. Daher sind nach Engelmann auch intrakardiale Reflexe unmöglich *). Beim Frosch, dessen Herz sonst für Reflexe aller erdenklichen Art überaus leicht zugänglich ist, gelang es Muskens und in neuester Zeit auch Brandenburg trotz anhaltender sorgfältigster Bemühungen nicht, echte intrakardiale Reflexe sicherzustellen. Heitler hat neuerdings beim Hund nach Durchschneidung der extrakardialen Nerven bei mechanischer, elektrischer und chemischer Reizung der Herzoberfläche Arhythmien nachgewiesen; indessen kann es sich hier auch um direkte oder auf vasomotorischem Wege erzeugte Muskelwirkungen gehandelt haben. — Alle vom Herzen ausgehenden und auf das Herz ausgeübten Reflexe scheinen nur durch die großen nervösen Zentralorgane vermittelt werden zu können. Die physiologische Bedeutung der intrakardialen Ganglienzellen für die Herztätigkeit muß hiernach in anderer Richtung gesucht werden. „Hier nun eröffnen sich viele Möglichkeiten, von denen wenigstens einige zur Sprache kommen mögen: Da die Zellen der Lage und — namentlich bei Warmblütern (nach Dogiel) — auch der Struktur nach und in bezug auf Zahl und Verbreitung ihrer Ausläufer vielfache Unterschiede aufweisen, ist es schon aus diesen Gründen wahrscheinlich, daß sie nicht alle gleiche Funktionen besitzen werden. Den vier Grundfunktionen des Herzens entsprechend, sind vier Arten von direkten funktionellen Nerveneinwirkungen nachzuweisen, denen nun möglicherweise auch vier Arten von intrakardialen Zellen — chronotrope (besonders für den Sinus), inotrope (namentlich für die Vorkammern), dromotrope (besonders für die Blockfasern) und bathmotrope — entsprechen können. Diese Zellen könnten entweder automatisch tätig sein, eigenen Tonus besitzen, oder nur von den hinzutretenden extrakardialen Nerven in Tätigkeit versetzt werden. Im ersteren Falle würde, da jede der vier Funktionen durch Reizung dieser Nerven sowohl geschwächt wie gesteigert werden kann, für jede Zellenart wie für das Vaguszentrum im verlängerten Mark etc. positiv und negativ tonotrope Beeinflussung durch die zutretenden Nerven in Betracht kommen. Im letzteren Falle müßten für jede Grundfunktion entweder besondere augmentatorische und inhibitorische Ganglienzellen angenommen werden, falls man nicht, was nicht plausibel erscheint, derselben Zelle die Erzeugung und derselben Faser die Leitung in entgegengesetztem Sinne, steigernd und hemmend wirkender Nervenerregungen zuschreiben will — oder es könnte eine der beiden Wirkungen, die positive oder die negative, ohne Vermittlung der Ganglienzellen durch direkte Beeinflussung der Muskelelemente seitens der Nerven zustande gebracht werden. Denkbar wäre es auch, daß von den Ganglienzellen ausgehende tonische Erregungen in der letzteren Weise peripherisch gehemmt oder verstärkt würden. Kommt doch, wie Biedermann gezeigt hat, eine solche direkte und entgegengesetzte Beeinflussung tonischer Erregung quergestreifter Muskelfasern durch zwei verschiedene Arten von Nervenfasern in anderen Fällen (Hummerschere) nachweislich vor. Und haben wir doch in den Vasomotoren und Vasokonstriktoren der Gefäße wie in den Nerven des Schließmuskels von Anodonta (Pawlow) und des Retractor penis (Langley und Anderson) ebenfalls Nerven, welche auf Muskelfasern direkt und im entgegengesetzten Sinne einwirken (Engelmann).“ — Man sieht, es

---

*) Vgl. Engelmann, a. a. O., S. 260.

ist da ein großer Reichtum an Möglichkeiten vorhanden, ein Reichtum, der allerdings manchem (insbesondere den Vertretern der neurogenen Lehre, nach der die Ganglienzellen vor allem motorische Zentren für die Herzbewegung sind) übergroß erscheinen möchte.

Über die Verbindung von extrakardialen Nerven und intrakardialen Ganglien herrscht trotz aller hierauf gerichteter Untersuchungen noch keine volle Klarheit. Die jetzt herrschenden Anschauungen sind folgende*): Es scheint nach den neuesten, sehr sorgfältigen Untersuchungen von HOFMANN[23]) am Frosch, daß wenigstens ein großer Teil der Vagusfasern — häufig in Form einer „Spiralfaser" — an Ganglienzellen des Sinus und der Vorhofscheidewand herantritt und daselbst mit Endbäumchen oder Endkörben endigt. Letzteres gilt nach DOGIEL[31]) auch für die zerebrospinalen Fasern der Wirbeltiere. Ob Vagusfasern auch direkt zu den Muskelzellen gehen, ist nicht entschieden. — Die durch den Sympathicus laufenden Fasern sollen nach GASKELL nicht an intrakardialen Ganglienzellen, sondern an Zellen der sympathischen Ganglienknoten, Ganglion stellatum, Ganglion cervicale inferius, außerhalb des Herzens endigen. Von diesen aus gehen dann neue Fasern direkt zu den kontraktilen Elementen des Myokards. Es würden also in der Herzwand nach LANGLEYS praktischer Terminologie nur postganglionäre efferente Sympathicusfasern, dagegen sowohl prägaglionäre wie postganglionäre Vagusfasern vorhanden sein. Ganglienzellen afferenter Funktion (sensible Ganglienzellen) leugnet LANGLEY im Gegensatz zu HIS und ROMBERG in der Herzwand (s. oben). — Fasern, die verschiedene intrakardiale Ganglienzellen verbinden — interzentrale Bahnen — konnten beim Frosch nicht nachgewiesen werden, würden dagegen, nach DOGIELS Beobachtungen zu urteilen, bei Säugetieren wohl vorkommen können, wo auch sonst der Nervenapparat komplizierter zu sein scheint (s. S. 662 ff.). Zahlreiche intrakardiale Fasern begeben sich nicht zu den Muskelzellen, sondern endigen im Bindegewebe zwischen den Muskelbündeln, im Endokard und Perikard, zum Teil in reich verzweigten Endbäumchen. Es sind dies zentripetale, sensible Fasern. Nach LANGLEY würden ihre Ganglienzellen sämtlich in den Spinalganglien zu suchen sein.

Die inhibitorischen Fasern; der Nervus Vagus. Im Jahre 1845 machten die Gebrüder WEBER ihre berühmte Entdeckung der Herzhemmungswirkung des Nervus vagus. Diese Entdeckung rief das allergrößte Staunen hervor. Es mußte in der Tat aufs höchste überraschend erscheinen, daß Reizung eines zu einem motorischen Endorgan führenden Nerven nicht Kontraktion, sondern umgekehrt Stillstand dieses Organes herbeiführen sollte. Fast gleichzeitig mit WEBER hatte der Engländer BUDGE die Tatsache des Herzstillstandes auf Vagusreizung konstatiert: er nahm aber an, daß es sich bei diesem Stillstand um „Herztetanus" handle. Erst auf das Bekanntwerden der WEBERschen Veröffentlichung erkannte er den Herzstillstand nach Vagusreizung als „temporäre Herzlähmung" an. Dennoch aber sah er in dem Vagus den motorischen Nerv des Herzens, der nur außerordentlich leicht erschöpfbar sei! Dieser Meinung schlossen sich auch SCHIFF und MOLESCHOTT an. Sie wurde bald dadurch widerlegt, daß gezeigt wurde, daß bereits die schwächsten, überhaupt wirksamen Ströme den Herzschlag verlangsamen. Es hatte ferner BROWN-SÉQUARD die Hypothese aufgestellt, daß der Vagus der

*) Vgl. ENGELMANN, a. a. O., S. 249.

vasomotorische Nerv der Koronargefäße sei, daß also der Stillstand des Herzens infolge Vagusreizung auf Anämie des Herzens beruhe. Auch diese Theorie mußte bald aufgegeben werden: beim Frosch, bei dem gar keine Koronargefäße vorhanden sind, bewirkt gleichwohl der Vagus Herzstillstand; außerdem bringt die Ligatur der Kranzarterien durchaus nicht sofort das Herz zum Stillstand. Es blieb also die WEBERsche Anschauung zu Recht bestehen, daß der Nervus vagus der Hemmungsnerv des Herzens ist.

Wenn man den Nervus vagus mit schwachen faradischen Strömen reizt, so erfolgt Herzverlangsamung (mit starkem Sinken des arteriellen Druckes), bei einigermaßen stärkeren Reizen kommt es zu Herzstillstand (mit enormem Druckabfall). Reizung durch einen einzelnen Iuduktionsschlag hat wenig Erfolg; konstante Ströme erzeugen im allgemeinen nur Verlangsamung; tetanisierende Induktionsströme sind am wirksamsten; die Frequenz der Induktionsschläge ist von größerem Einfluß als die Stärke der Ströme. Bei Kaltblütern ist der Herzstillstand anhaltender als bei Warmblütern; bei letzteren hält derselbe trotz dauernder Vagusreizung in keinem Falle länger als eine Minute an. Die Hemmungswirkung ist bei den Säugetieren ausgesprochener als bei den Vögeln, bei denen man entweder nur eine Verlangsamung oder einen Stillstand von nur wenigen Sekunden erhält. Wenn man beim Säugetier nach Aufhören des durch Reizung des einen Vagus hervorgerufenen Herzstillstandes rasch den anderen Vagus reizt, so erhält man einen ähnlichen Erfolg wie beim ersten Vagus, ohne irgend eine Ruhepause. Des öfteren ist ein Unterschied in der Hemmungswirkung der beiden Vagi beobachtet worden, insbesondere beim Frosch. Beim Kaninchen ist der rechte Vagus oft wirksamer als der linke, ebenso beim Hunde, beim Pferde und auch beim Menschen.

Der Nervus vagus beeinflußt nicht allein die Frequenz des Herzschlages sondern auch die Stärke der Kontraktionen. COATS bemerkte zuerst (1869) beim Frosch, daß Erregung des Vagus die Systole behindere und die Diastole begünstige. Er zeigte (unter LUDWIG), daß Reizung des Vagus nicht selten die Kraft der Kontraktionen herabsetzt, ohne ihre Frequenz zu vermindern. HEIDENHAIN fand, daß bei Reizung des Froschvagus mit Induktionsschlägen, die in einem Intervall von 2—5 pro Sekunde aufeinanderfolgten, die Systolen verschwindend klein wurden, ohne ihre Frequenz zu vermindern. GASKELL fand, daß beim Frosch ein Herzstillstand infolge von Vagusreizung nur zu beobachten sei, wenn das Herz gut ernährt ist, ferner daß er ausbleibe, wenn das Herz ein wenig ermüdet ist. Nach LUCIANI bewirkt der Vagus aktiv eine größere diastolische Erschlaffung; dieselbe soll auch eintreten, wenn die Vagusreizung weder eine Änderung der Frequenz noch eine solche der Intensität der Kontraktionen veranlasse. LUCIANI nennt daher den Vagus den „diastolischen Herznerven“*).

Die Wirkung des Vagus auf die verschiedenen Herzabteilungen ist eine verschiedene, und zwar wiederum bei verschiedenen Tieren eine wechselnde. Nach GASKELL wirkt der Vagus bei allen Wirbeltieren auf den Vorhof, aber nur bei Amphibien und Säugern auf den Ventrikel. NUEL fand beim Frosch, daß Reizung des Vagus leichter auf die Vorhöfe als auf die Kammer wirkt. Bei Testudo graeca konnte GASKELL keinerlei Wirkung des Vagus auf den Ventrikel feststellen, während die

*) LUCIANI, Physiologie des Menschen. Jena 1904, S. 262.

Kontraktionen der Atrien — ohne Verlangsamung des Rhythmus — sich außerordentlich abschwächten. W. MILLS fand bei mehreren Amphibien, Reptilien und Fischen, daß der Einfluß des Vagus größer auf den Vorhof als auf die Kammer ist. MAC WILLIAM beobachtete bei anderen Tieren das Gegenteil. Wir stehen hier also vorläufig vor einander widersprechenden Tatsachen. Sicher ist aber, daß der Vagus im allgemeinen auf den Rhythmus wie auf die Kontraktionsgröße der verschiedenen Herzabschnitte einen hemmenden Einfluß ausübt: daß er negativ-chronotrope und negativ-inotrope Wirkungen entfaltet.

Damit ist aber die Tätigkeit des Vagus nicht erschöpft. Wie GASKELL und ENGELMANN betonen, besitzt der Vagus auch negativ-bathmotrope und negativ-dromotrope Wirkungen. Wenn man während des Vagusstillstandes beim Frosch direkt den Vorhof oder den Ventrikel reizt, so hat dieser Reiz einen sehr schwachen oder gar keinen Effekt. Also ist während der Vagusreizung die Anspruchsfähigkeit für Reize, die Erregbarkeit, am Herzmuskel herabgesetzt. Vagusreizung beeinträchtigt ferner ganz ausgesprochen das Leitungsvermögen des Herzens; es verstärkt insbesondere den „Block" an der Sinus-Aurikulargrenze und an der Aurikulo-Ventrikulargrenze. GASKELL beobachtete häufig bei Schildkröte, Krokodil, Schlange auf Vagusreizung absoluten Stillstand von Vorhof nnd Ventrikel, während der Sinus regelmäßig weiterschlug. Es fand also normale Reizerzeugung statt, aber der Reiz wurde an der Sinus-Aurikulargrenze absolut aufgehalten. Bei Säugetieren beobachtete MAC WILLIAM Fälle, in denen bei Vagusreizung der Ventrikel in halbem Rhythmus der Vorkammer pulsierte; die Erregung vermochte sich also nur jedes zweite Mal von dem Atrium auf den Ventrikel fortzupflanzen. BAYLISS und STARLING erzeugten durch direkte, 3—4mal in der Sekunde erfolgende Reizung des Vorhofes einen künstlichen Rhythmus des Herzens und sahen, daß eine leichte Reizung des Vagus genügte, damit die Zahl der Kammerpulsationen sich auf die Hälfte jener der Vorhöfe vermindere, oder aber, daß die ersteren für kurze Zeit ausblieben, während die Pulsationen der Vorhöfe anhielten.

GASKELL nimmt an, daß unter Vaguswirkung auch der Tonus des Herzmuskels abnehme, daß die diastolische Erweiterung größer werde („diastolische Vaguswirkung" LUCIANIS.)

Nach dem eben Erörterteten setzt also der Nervus vagus den Rhythmus, die Kontraktionskraft, die Erregbarkeit und die Leitfähigkeit, schließlich auch den Tonus des Herzens herab: er besitzt negativ chronotrope, inotrope, bathmotrope, dromotrope und tonotrope Wirkungen.

Der Vagus wirkt nach GASKELL direkt auf die Herzmuskelfasern; er wirke nicht etwa dadurch, daß er einen von Ganglienzellen ausgehenden Stimulus herabsetze (vergl. hierüber „Speziellen Teil", Abschnitt „Herznervengifte"). Dies geht nach GASKELL schon daraus hervor, daß nach dem „Alles oder Nichts-Gesetz" der Herzmuskel auf schwache wie auf starke Reize immer gleichmäßig mit einer maximalen Kontraktion reagiere. Außerdem konstatiere man bei Vagusreizung am Herzmuskel eine (positive) Schwankung des elektrischen Stromes (s. unten). Diese Stromschwankung wäre nicht zu erklären, wenn der Vagus nur auf Nervenzellen einwirkte.

Die herzhemmenden Vagusfasern stammen aus dem XI. Nerven, dem Nervus accessorius. Dies wurde von WALLER (1856) zuerst nachgewiesen. Wenn man beim Hund den XI. Hirnnerv vor seiner Vereinigung mit dem Vagus exstirpiert, so erhält man nach dem Ablauf

der zur Degeneration seiner peripherischen, im Vagusstamm verlaufenden Nervenfasern nötigen Zeit auf Reizung des letzteren keine Wirkung mehr auf das Herz. Diese Tatsache wurde von SCHIFF, HEIDENHAIN, FRANCOIS-FRANCK und anderen bestätigt. Beim Frosch fügen sich dem Vagus gleich bei dem Austritt aus dem Schädel sympathische (augmentatorische) Fasern bei; hier bildet der Vagus überhaupt die einzige Nervenbahn zum Herzen. Man reizt also beim Frosch bei direkter Vagusreizung immer gleichzeitig inhibitorische und augmentatorische Fasern, wobei aber, aus später mitzuteilenden Gründen, in der Regel die Wirkung der inhibitorischen Fasern überwiegt.

Das Zentrum der inhibitorischen Fasern findet sich im verlängerten Mark. Beim Frosch erstreckt es sich von den Lobi optici bis zur Spitze des Calamus scriptorius. Beim Kaninchen erscheint es auf den Bulbus beschränkt. Bei der Katze findet sich etwa in halber Höhe der Rautengrube eine Stelle, deren Reizung durch eine Nadel Verlangsamung oder Stillstand des Herzens erzeugt. Das Vaguszentrum befindet sich in tonischer Erregung. Wenn man beide Nervi vagi durchschneidet, so stellt sich Pulsbeschleunigung ein. Dieselbe ist beim Kaninchen, das einen sehr raschen Pulsschlag hat, gering, aber immerhin deutlich (H. E. HERING), beim Hunde sehr ausgesprochen. Bei Neugeborenen bis zu Ende der zweiten Woche scheint der Vagustonus zu fehlen, da bei kleinen Kätzchen weder Vagusdurchschneidung noch Atropindarreichung eine Pulsbeschleunigung zur Folge hatte.

Noch ungeklärt ist die Frage, ob der Nervus vagus nutritive Eigenschaften für den Herzmuskel besitzt, ob bei seiner Durchschneidung Herzmuskelfasern degenerieren. EICHHORST beobachtete an Vögeln, WASSILIEFF an Kaninchen, daß die Durchschneidung beider Vagi einen gewissen Grad von Fettdegeneration des Myokards hervorrufe. FANTINO durchschnitt nur einen Vagus und konnte so die operierten Tiere lange Zeit am Leben erhalten. Er fand atrophische (nicht fettige) Degeneration von Muskelzellen, in verschiedenen Gebieten lokalisiert, je nachdem der rechte oder der linke Vagus durchschnitten worden war. TIMOFEEW durchschnitt erst den rechten Vagus (unterhalb des Recurrens) und acht Tage darauf den linken. Die Tiere überlebten die Operation 3—5 Tage. Der Tod trat ein „durch Herzschwäche, bedingt durch Degeneration des Herzmuskels infolge Wegfall des trophischen Einflusses des Vagus". Dem gegenüber hat aber PAWLOW Beobachtungen mitgeteilt, nach denen er Hunde nach doppelseitiger Vagotomie mehr als fünf Monate am Leben erhalten hat; am Herzen dieser Tiere waren keinerlei anatomische Veränderungen nachzuweisen. FRIEDENTHAL hat in neuerer Zeit sämtliche zum Herzen ziehende Nerven durchschnitten. (Nach ihm verlaufen vereinzelte inhibitorische Fasern auch außerhalb des Vagus; ferner stammten die inhibitorischen Vagusfasern durchaus nicht sämtlich aus dem XI., sondern z. B. auch aus dem X. Nerven.) FRIEDENTHAL nimmt keinen trophischen Einfluß von Vagus- (oder Accelerator-) Fasern für das Herz an; Degenerationserscheinungen waren am Herzen nicht zu konstatieren. Wohl aber zeigte sich das Tier (Hund) viel weniger leistungsfähig (beim Laufen in einer Tretmühle), und ferner wurde das Herz schon durch weitaus (dreimal) kleinere Dosen Chloralhydrat geschädigt als im normalen Zustande.

Die augmentatorischen Nerven; Nervi accelerantes. Im Jahre 1862 machte v. Bezold die Entdeckung, daß das Herz außer hemmenden Nervenfasern durch den Vagus auch noch beschleunigende Fasern, und zwar vom Sympathicus her, erhalte. Er fand, daß Reizung der Medulla oblongata und des Cervikalmarkes beim Kaninchen nach Durchschneidung beider Vagi Beschleunigung des Herzschlages und Steigerung des Blutdruckes erzeuge. Die Steigerung des Blutdruckes konnte durch vasokonstriktorischen Einfluß bedingt sein. Er durchschnitt daher zur Ausschaltung des Einflusses des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata das Rückenmark zwischen erstem und zweitem Wirbel und erhielt nunmehr Beschleunigung des Herzschlages ohne Zunahme des arteriellen Druckes. Schmiedeberg wies im Jahre 1870 auch beim Frosch das Vorhandensein von beschleunigenden Fasern, und zwar im Stamme des Nervus vagus nach. Wenn man nämlich die herzhemmenden Fasern durch Atropin oder Nikotin ausschaltet, so ruft Reizung des Vagus nunmehr Beschleunigung des Herzschlages hervor. Heidenhain und Gaskell zeigten dann, daß beim Frosch die beschleunigenden Fasern vom Sympathicus abstammen und sich mit dem Vagus gleich nach dessen Austritt aus der Schädelhöhle vereinigen. Schmiedeberg studierte, zusammen mit Ludwig, die Topographie des Plexus cardiacus beim Hunde und sonderte die hemmenden Zweige desselben von den beschleunigenden. Über die Topographie der Herznerven geben die nebenstehenden Figuren 111 und 112 Auskunft.

Die beschleunigenden Herznerven entstammen, wie bemerkt, dem Sympathicus. Sie treten aus dem Rückenmark in den obersten vier oder fünf (am zahlreichsten in den zweiten und dritten) Brustwurzeln heraus und verlaufen im Stamme des Sympathicus zum ersten Brustganglion (Ganglion stellatum). Dieses entsendet meist zwei Verbindungszweige zum untersten Halsknoten (oder zum Vagus), welche die Arteria subclavia umfassen „Ansa Vieussenii“. Entweder vom unteren Halsganglion selbst oder aus der Ansa Vieussenii oder auch gleich unterhalb des letzten Halsknotens aus dem Stamm des Sympathicus treten die beschleunigenden Herznerven heraus, um sich nach dem Plexus cardiacus zu begeben. Beschleunigende Herzfasern befinden sich übrigens bei den Säugetieren auch im Halsvagus. Wenn nämlich die herzhemmenden Fasern des Vagus durch Atropin gelähmt sind, ruft Reizung des Nervus vagus am Halse zuweilen Beschleunigung des Herzschlages hervor.

Die Nervi accelerantes wirken zunächst auf den Rhythmus des Herzschlages, indem sie, gereizt, ihn beschleunigen. Wirksam erweisen sich tetanisierende Induktionsströme. Der Reiz wirkt erst nach einer langen Latenzzeit (von 1—2 Sekunden). Das Maximum der Wirkung tritt nach 10 und mehr Sekunden auf. Daher äußert sich bei kurzdauernder Reizung der Effekt erst als Nachwirkung, nach Aufhören der Reizung. Die Nachwirkung hält sehr lange an, bis zwei Minuten nach Beendigung der Reizung. Die Pulsbeschleunigung kann 7 bis 70 Proz. betragen. Die prozentische Steigerung hängt sehr von der Pulsfrequenz vor der Reizung ab. Intensität und Dauer der Wirkung sind durch die Stärke und Dauer der Reizung bedingt; auf länger dauernde Reizung erfolgt eine um so längere Nachwirkung. Die Akzeleratoren sind sehr schwer ermüdbar, im Gegensatz zum Nervus vagus. Die durch Reizung der Akzeleratoren der einen Seite maximal zu erreichende Beschleunigung erfährt keine Zunahme, wenn man nun auch noch die Akzeleratoren der anderen Seite reizt.

Außer Beschleunigung des Rhythmus (positiv-chronotroper Einfluß) bewirken die augmentatorischen Herznerven auch Verstärkung der

Kontraktionen (positiv-introper Einfluß). Reizung der Sympathicusfasern bei Frosch und Schildkröte bewirkt nach HEIDENHAIN und GASKELL Vergrößerung der Systolen. Dasselbe ist nach FRANÇOIS-FRANK, ROY und ADAMI, BAYLISS und STARLING beim Säugetierherzen der Fall. Nach LUCIANI wird durch Reizung der Akzeleratoren der Tonus des Herzmuskels erhöht, die Diastole unvollständiger gemacht („systolische Nerven"); jedoch ist die Entscheidung hierüber sehr schwierig, da ja bei Beschleunigung des Herzschlags naturgemäß die Diastole abgekürzt wird.

Fig. 112.

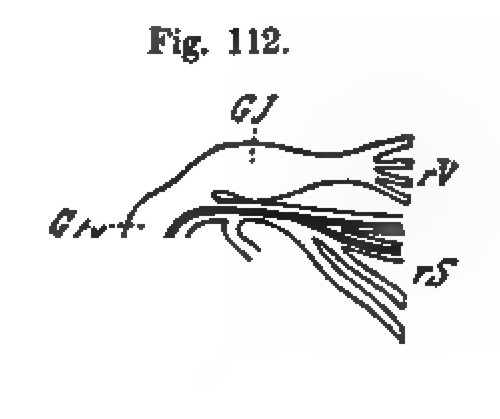
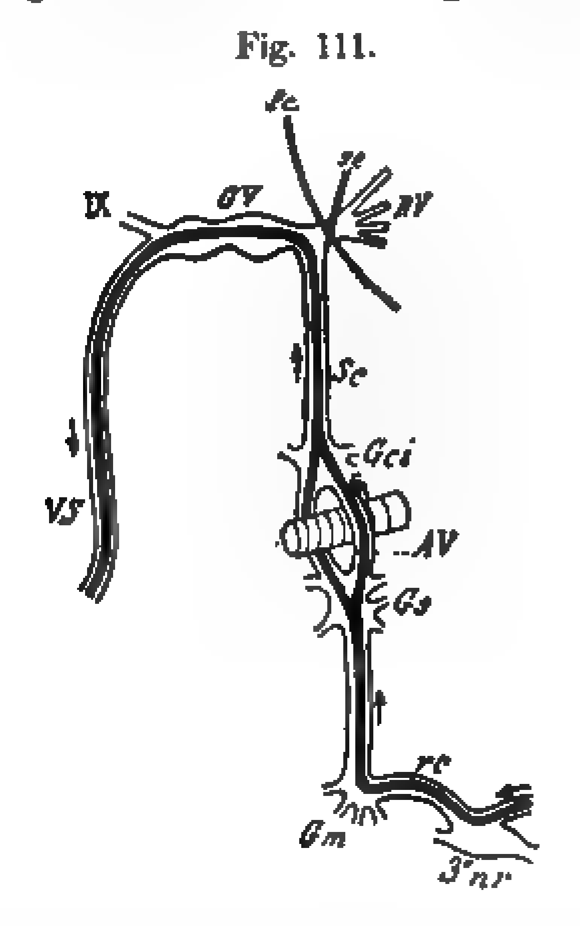


Fig. 111.



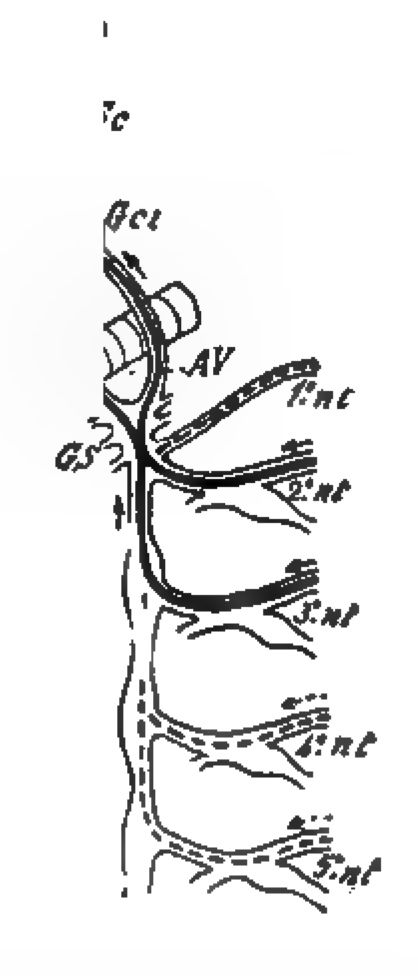


Fig. 111. Die Herznerven des Frosches. *RV* Vaguswurzeln; *Pc* Schädelwand; *Gv* Vagusganglion; *IX* N. glossopharyngeus; *VS* Vagosympathicus; *Sc* Halssympathicus, der sich mit dem Vagusganglion vereinigt; *sc* Sympathicuszweig, der durch die Schädelhöhle hindurchgeht und Fasern zum Ganglion GASSERI abgibt; *Gci* erstes Sympathicusganglion, welches Fasern vom I. Spinalnerven empfängt; *AV* Ansa VIEUSSENII, durch welche die Arteria subclavia hindurchtritt, *Gs* zweites Sympathicusganglion, welches Fasern vom II. Spinalnerven aufnimmt; *Gm* drittes Sympathicusganglion, welches durch den Ramus communicans *rc* Fasern vom III. Spinalnerven *3"nr* erhalt.

Fig. 112. Die Herznerven des Hundes. Der obere Teil der Figur stellt die Hemmungsfasern, der untere Teil die beschleunigenden Fasern dar. *rV* Vaguswurzeln; *rS* Spinalwurzeln, deren innerer, schwarz gezeichneter Zweig sich dem Vagusstamm *V* anschließt; *Gj* Ganglion jugulare; *Gtv* Ganglion des Vagusstammes; *V* Vagusstamm, der, mit dem Halssympathicus vereint, den Nervus vagosympathicus bildet; *Sc* Halssympathicus, *Gci* Ganglion cervicale inferius, *AV* Ansa VIEUSSENII, durch welche die Arteria subclavia hindurchtritt; *Gs* Ganglion stellatum oder I. Brustganglion; *nc* Herznerven. die beiden oberen Zweige kommen vom Accessorius, die beiden unteren von den fünf ersten Thorakalnerven (besonders von den in schwarzen Linien ausgezogenen II. und III.); die Fasern der letzteren steigen durch die Rami communicantes zum Ganglion stellatum an und bilden die Ansa VIEUSSENII.

*) S. LUCIANI, a. a. O., S. 265.

Die Akzeleratoren oder Augmentatoren haben schließlich einen deutlichen dromotropen Effekt: sie befördern die Leitfähigkeit, bezw. beseitigen ein von selbst entstandenes oder künstlich gesetztes Leitungshindernis. Wenn man am Frosch- oder Schildkrötenherzen zwischen Atrium und Ventrikel einen Block erzeugt (durch vorsichtiges Anziehen einer Klemme in der Atrioventrikularfurche) derart, daß der Ventrikel immer nur jeder zweiten Vorhofkontraktion entspricht, und nun die Augmentatoren reizt, so passiert nunmehr jede Kontraktion den Block, wiewohl der Rhythmus nunmehr ein beschleunigter ist.

Die Augmentatoren wirken — wie die Inhibitoren — auf die verschiedenen Herzteile, sowie bei verschiedenen Tierarten, verschieden. Bei allen Tieren sieht man auf Reizung der Augmentatoren das Venenende bezw. das Sinusgebiet des Herzens eine beschleunigte und verstärkte Tätigkeit entfalten und ebenso die Atrien. Bei den Amphibien wird auch der Ventrikel auf das deutlichste von den Augmentatoren beeinflußt. Bei Cheloniern und Reptilien dagegen ist eine solche Beeinflussung am Ventrikel kaum zu konstatieren. Der Ventrikel der Säugetiere verhält sich wiederum wie der der Amphibien.

Können nun die augmentatorischen Nerven einen stillstehenden Ventrikel zur Kontraktion bringen? Vermögen sie als motorische Nerven zu wirken? Diese Frage ist, wie schon früher betont wurde, zu verneinen: es gibt keinen „motorischen Nerv" für den Herzmuskel. SCHELSKE behauptete allerdings, daß der Froschvagus (der ja auch die sympathischen Fasern enthält) ein durch Erwärmung zum Stillstand gebrachtes Herz wieder zum Schlagen zu veranlassen vermöge. GASKELL fand, daß ein Frosch- oder Schildkrötenherz, das 24 Stunden gelegen hat und anscheinend ganz bewegungslos ist, auf Reizung des Vagosympathicus wieder kräftig zu schlagen beginne. Aber Beobachtungen mit einer starken Lupe belehrten ihn, daß das Ende der großen Venen und der Sinus venosus dauernd regelmäßige, wenn auch minimalste Kontraktionen vollzogen hatten, während Vorhof und Ventrikel absolut bewegungslos waren. Die Reizung der Augmentatoren bewirkt also nicht Kontraktion eines stillstehenden Herzens, sondern sie entfernt nur einen dem Weiterfortschreiten der Kontraktionswelle vom Sinus aus entgegenstehenden Block. Das Experiment ist also vielmehr ein Beweis für die dromotrope Wirkung der Augmentatoren.

Die Augmentatoren besitzen nach dem Vorstehenden positiv-chronotrope, positiv-inotrope und positiv-dromotrope Wirkung, verhalten sich also in jeder Beziehung als Antagonisten der inhibitorischen Nerven. Was geschieht nun, wenn man beide Nervenarten gleichzeitig reizt? Es summieren sich dann nicht die Folgen in algebraischem Sinne bezw. heben sich gegenseitig auf, sondern es äußern sich alle beide Einflüsse, und zwar treten zuerst die inhibitorischen, dann die augmentatorischen Wirkungen in die Erscheinung. Man beobachtet diese Tatsache auch dann, wenn man gleichzeitig den Vagus mit minimalen, den Sympathicus mit maximalen Induktionsströmen reizt. Es sind also die beiden Nervenarten keine wahren Antagonisten: daraus scheint zu folgen, daß sie an zwei verschiedenen Punkten im Herzen angreifen. Da die Vagusfasern nach GASKELLS Meinung direkt an den Muskelfasern angreifen (s. oben), so würden die Sympathicusfasern vielleicht auf die Herzganglien wirken. Das wäre aber nach der myogenen Theorie nicht verständlich. Wahrscheinlich ist der Grund der Erscheinung einfach der, daß der Akzeleratorwirkung eine lange Latenzdauer vorangeht, daß der Maximaleffekt

der Wirkung erst nach längerer Zeit eintritt, und daß die Augmentatoren im Gegensatz zu den Inhibitoren sehr schwer ermüdbar sind.

Für das Verständnis der inneren Wirkungsweise der inhibitorischen und der augmentatorischen Nerven sind die Untersuchungen von GASKELL über die Nachwirkung der Reizung der betreffenden Nerven sowie über die bei der Reizung der Nerven am Herzen auftretenden elektrischen Erscheinungen von großer Bedeutung geworden*). Die markanteste Nachwirkung der Reizung der inhibitorischen Nerven ist die auf die Leitfähigkeit des Herzmuskels. Wenn am Vorhof der Schildkröte künstlich ein Block erzeugt worden ist, den nur jede zweite vom Sinus her kommende Kontraktion überschreitet, so zeigt sich als Nachwirkung von Vagusreizung (die augenblickliche Wirkung der Vagusreizung besteht in Verstärkung des Blocks) eine Beseitigung des Blocks, sodaß jede Kontraktion nunmehr den Block überschreitet. Umgekehrt ist die Nachwirkung der Augmentatoren die, daß ein bestehender Block verstärkt wird. Nach einer Serie von Reizungen der Augmentatoren entsteht an der Atrioventrikulargrenze ein Block, sodaß nur jede zweite Kontraktion vom Vorhof auf den Ventrikel übergeht. Die Muskulatur von Vorhof und Ventrikel zeigt nach einer längeren Reizung der Augmentatoren eine bedeutende Abnahme der Energie ihrer Kontraktionen, während nach einer Anzahl von Vaguspulsen das Herz ganz bedeutende Kraft entfaltet. Die Schwächung des Herzens nach einer längeren Reihe von Augmentatorenreizungen kann durch einige Vagusreizungen beseitigt werden, sodaß das Herz wieder kräftig zu schlagen beginnt. Es ist also in jedem Falle, bei Augmentatoren wie Inhibitoren, die Nachwirkung der primären Wirkung gerade entgegengesetzt. — GASKELL hat nun die außerordentlich interessante Beobachtung gemacht, daß, wenn man nach Stillstellung des Herzens durch die I. STANNIUSsche Ligatur den Vagus reizt, am Vorhof eine positive Schwankung des elektrischen Stromes entsteht, also eine Schwankung umgekehrt derjenigen, die bei der Tätigkeit des Herzens oder eines anderen Muskels entsteht. Daraus zieht GASKELL den Schluß, daß bei Vagusreizung im Herzen Stoffwechselvorgänge stattfinden umgekehrt denjenigen, die bei dem Kontraktionsvorgange statthaben. Die letzteren sind katabolische (GASKELL), dissimilatorische (HERING). Danach wäre der Vagus ein „anabolischer“ Nerv. Durch Vagusreizung würde eine Zunahme der anabolen, assimilatorischen, reparatorischen Prozesse bedingt, wodurch es auch verständlich wäre, daß nach erfolgter Vagusreizung der Herzmuskel eine energischere Tätigkeit entfaltet, da ja während der Reizung reichlicheres zum Zerfall bereites Stoffmaterial gebildet wurde. Bei Reizung der Augmentatoren beobachtet man nach GASKELL am stillstehenden Herzen umgekehrt eine negative Stromschwankung. Die Augmentatoren sind also „katabolische“ Nerven. Sie befördern den Stoffzerfall, die Dissimilation. Daher ist auch nach ihrer Reizung weniger Zerfallsmaterial vorhanden, sodaß in der Periode der Nachwirkung die Kontraktionen des Herzmuskels geschwächt erscheinen.

Mit der GASKELLschen Theorie vom Nervus vagus als anabolem Nerven würden eine Anzahl Mitteilungen über angebliche Vaguswirkungen in Einklang stehen**). PANUM und GIANUZZI beobachteten beim Ka-

---

*) Vgl. GASKELL, The contraction of cardiac muscle. In SCHÄFERS Textbook of physiology, Vol. II, S. 220 u. 212.

**) Vgl. LUCIANI, a. a. O., S. 268.

ninchen, daß eine schwache Vagusreizung die vorher geschwächte Herztätigkeit wieder kräftigt. TRAUBE bemerkte, daß nach Unterbrechung der künstlichen Atmung bei kuraresierten Tieren das Herz länger schlägt, wenn die Vagi intakt sind, als wenn sie vorher durchschnitten wurden. BROWN-SÉQUARD fand, daß bei Verblutung zweier Kaninchen, von denen bei dem einen vorher der Vagus gereizt worden war, bei dem anderen aber nicht, die Asphyxie und der endgültige Stillstand des Herzens bei dem zweiten früher auftraten als bei dem ersten. KOSSOW und STENBECK erwähnen, daß das in situ belassene, aber vollständig vom Zentralnervensystem isolierte Kaninchenherz nach kürzerer Zeit infolge von Asphyxie seine Tätigkeit einstellte, als wenn bloß das Rückenmark bei intakten Vagis zerstört worden war.

Das Zentrum für die augmentatorischen Fasern des Herzens hat man bisher nicht genauer lokalisieren können. Der ganze obere Abschnitt des Cervikalmarkes ruft bei Reizung Beschleunigung des Herzrhythmus hervor. Das augmentatorische Zentrum scheint, wie das Vaguszentrum, einen Tonus zu besitzen, wenn auch nicht so ausgesprochen wie das letztere. Wenn man beiderseits das Ganglion stellatum und das untere Halsganglion exstirpiert, so erhält man, wenn beide Vagi durchschnitten sind, eine deutliche Pulsverlangsamung. Bei intakten Vagis kann man bei Durchschneidung der Akzeleratoren eine anhaltende Pulsverlangsamung erhalten.

Der Nervus depressor. Die Wirkung des Depressors wurde 1866 von LUDWIG und CYON am Kaninchen entdeckt. Beim Kaninchen gehen von der Vereinigungstelle von Vagus und Laryngeus superior zwei Wurzeln aus, die sich zu einem feinen, den Hals hinablaufenden Nerven vereinigen (s. Fig. 113). Reizt man das periphere Ende dieses Nerven, so zeigt sich an Herz und Blutdruck keinerlei Änderung. Reizt man dagegen das zentrale Ende des Depressors, so erhält man eine auffallende Senkung des arteriellen Blutdruckes und daneben eine mäßige Verlangsamung des Herzschlages. Werden beide Vagi durchschnitten, so fällt die (geringe) Pulsverlangsamung bei Depressorreizung fort, aber die Blutdrucksenkung bleibt voll bestehen. Der Depressor ist also ein zentripetaler, afferenter, sensibler Nerv. Reizung dieses Nerven bewirkt reflektorische Erweiterung der Gefäße. Gereizt wird der Nerv durch abnorme Erhöhung des Druckes im Herzinnern bezw. im Anfangsteil der Aorta. Die reflektorische Gefäßerweiterung betrifft hauptsächlich das Splanchnicusgebiet. LUDWIG und CYON sahen auf Depressorreizung die Niere sich strotzend mit Blut füllen. Nach Durchschneidung der Nervi splanchnici ist die durch Depressorreizung hervorzurufende Drucksenkung viel geringer. Der Depressor vereinigt sich in seinem weiteren Verlauf beim Kaninchen mit Strängen, die vom Ganglion stellatum ausgehen, dann wendet er sich um die Aorta herum und erreicht, durch das Bindegewebe zwischen Aorta und Pulmonalis dringend, das Herz. Der Verlauf der depressorischen Fasern variiert sehr bei den verschiedenen Tieren. Wie beim Kaninchen verhält sich der Depressor auch beim Hasen, Igel, Schwein, Pferd. Beim Hund und zuweilen auch bei Katzen ist der Depressor mit dem Vagosympathicus*) vereinigt, kann aber doch

*) Vagus und Sympathicus sind bei diesen Tieren bekanntlich zu einem einheitlichen, von derbem Bindegewebe umschlossenen Strang vereinigt.

häufig als ein distinkter Strang von dem Rest des Nerven abgetrennt werden. Bei Kaltblütern hat sich noch kein Zeichen einer Depressorwirkung erweisen lassen.

Die Senkung des arteriellen Druckes bei Depressorreizung beträgt 30—50 Proz. Der Nerv wird am besten durch den faradischen Strom gereizt. Er scheint unermüdbar zu sein. Nach BAYLISS war der volle Effekt der Reizung bei einer 17 Minuten langen Dauer erhalten (!). Wenn man, während der eine Depressor unter Reizung steht, nun auch noch den zweiten Depressor reizt, so summiert sich die Wirkung des zweiten zu der des ersten. Der Depressor befindet sich nicht in tonischer Erregung; denn beiderseitige Durchschneidung hat keinerlei Änderung an der Blut-

Fig. 113. Halsnerven vom Kaninchen. *n.v.* Nervus vagus; *n.d.* N. depressor, der oben aus zwei Zweigen entsteht, von denen der eine vom Vagusstamm, der andere vom Laryngeus superior kommt; *n.l.s.* N. laryngeus superior; *n.l.i.* N. laryng. inf. s. recurrens; *b.e.s.* äußerer Zweig des Accessorius; *n.i.* N. hypoglossus; *g.c.s.* Ganglion cervicale superius; *g.c.i.* Gangl. cervic. inf.; *s.c.* Halssympathicus; *a.c.* Art. carotis; *a.a.s.* Art. axillaris; *m.d.* Musculus digastricus; *m.s.i.* M. stylohyoideus.

druckkurve zur Folge. Depressorreizung bewirkt, wie oben erwähnt, auch eine geringe Pulsverlangsamung. Sind die Vagi durchschnitten, so fällt dieselbe weg, oder es tritt Pulsbeschleunigung auf, die sich ja bei jeder stärkeren Blutdrucksenkung einstellt.

Die Tätigkeit des Depressors macht die TRAUBE-HERINGschen Blutdruckschwankungen verschwinden, falls solche vorher vorhanden waren. Sie vermindert ferner die respiratorischen Blutdruckschwankungen. Wenn gleichzeitig das vasomotorische Zentrum erregt ist (z. B. durch Asphyxie), so ist Depressorreizung ohne Wirkung. Ebensowenig erweist sich Depressorreizung bei der enormen Gefäßkontraktion infolge Nebennierenextraktinjektion wirksam.

Man hat die Endverzweigungen des Nervus depressor genau zu bestimmen gesucht. WOOLRIDGE sowie KASEMBECK sahen angeblich seine Fasern in die Wandung der Herzkammer eintreten. Nach Durch-

schneidung des Depressor sollen die im Endokard und interstitiellem Bindegewebe des Ventrikels gelegenen bäumchenförmigen Endigungen degenerieren. Neuerdings haben aber KÖSTER und TSCHERMAK zu erweisen gesucht, daß der Depressor seine Endigungen nicht im Herzen, sondern in der Aorta habe. KÖSTER und TSCHERMAK führten auch den direkten Beweis, daß Steigerung des Aortendruckes eine Erregung des Depressors erzeugt, und zwar unabhängig vom Einfluß des Herzens. Sie trennten nämlich das Herz ab und schlossen die Aorta an ihrem Ursprung durch eine Ligatur. Durch plötzliche Füllung des blindsackförmig geschlossenen Aortaendes unter Druck wurde eine Erregung des Depressors veranlaßt, die sich in einer negativen Schwankung des vom Nerven abgeleiteten Aktionsstromes dokumentierte. Der Depressor ist nach diesen Forschern nicht ein Reflexnerv des Herzens, sondern der Aorta. Zu dem gleichen Resultate wie KÖSTER und TSCHERMAK kamen HIRSCH und STADLER. Die Aorta hat nach ihnen die Bedeutung eines Windkessels, der das während der Systole aus dem Herzen geworfene Blut aufzuspeichern und es zu verteilen hat. Als wesentliche Funktion des Depressors erscheint es, eine Überdehnung des Windkessels zu verhüten, den Abfluß des Blutes aus der Aorta auch bei hohem Blutdruck zu regeln und dadurch mittelbar das Herz zu entlasten.

Das Herz kann reflektorisch von den verschiedensten Nerven aus beeinflußt werden. So zunächst von den zentripetalen, sensiblen Vagusfasern aus*). Reizt man den zentralen Stumpf eines durchschnittenen Vagus, während der andere intakt ist, so kann man eine Verlangsamung des Rhythmus konstatieren, die nach Durchschneidung des anderen Vagus nicht mehr auftritt. — Die Lungenzweige des Vagus werden nach HERING durch Aufblasen der Lunge bei geöffnetem Thorax erregt und erzeugen eine Beschleunigung des Herzrhythmus, welche ebenfalls nach Durchschneidung der Halsvagi ausbleibt. Die von SOMMERBRODT beim Menschen beobachtete Pulsbeschleunigung infolge von Schreien, Singen, Husten, Einatmen von komprimierter Luft ist auf die gleiche Ursache zurückzuführen, nämlich auf Erhöhung des intrathorakalen Druckes. — Zentrale Reizung des Laryngeus superior, wie auch Reizung der Larynxschleimhaut oberhalb der Stimmbänder ruft bei intakten Vagis Stillstand oder Verlangsamung des Herzschlages hervor. Dies tritt bei zentraler Reizung des Laryngeus inferior oder bei Reizung der Larynxschleimhaut unterhalb der Stimmbänder nicht ein. — Durch Reizung des Bauchsympathicus, durch wiederholtes, mäßig starkes Klopfen der Bauchwand erhält man beim Frosch leicht Stillstand des Herzens (GOLTZscher Klopfversuch). — Die sensiblen Zweige der hinteren Spinalwurzeln erzeugen auf reflektorischem Wege eine doppelte Wirkung auf das Herz, bald eine Verlangsamung, bald eine Beschleunigung des Rhythmus. — Zentrale Reizung des Plexus ischiadicus durch mechanische Reize ruft eine Hemmung, Reizung durch elektrische Reize eine Beschleunigung hervor. — Auch die Muskelnerven veranlassen entgegengesetzte Erfolge; der gleiche Nervenzweig erzeugt bei starker Reizung eine Hemmung, bei schwacher eine Beschleunigung des Herzschlages. — Auch die spezifischen Sinnesnerven können in doppelter Weise auf das Herz wirken. — Die sen-

*) Vgl. LUCIANI, a. a. O., S. 271.

siblen Trigeminusäste rufen bei chemischer Reizung (Chloroform, Ammoniak) Verlangsamung oder auch Stillstand des Herzens hervor.

Die Herznerven bezw. ihre Zentren stehen schließlich mit höher gelegenen subkortikalen oder kortikalen Gehirnzentren in Verbindung. Bekannt ist der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Herzschlag. Es soll sogar Personen geben, die willkürlich ihren Herzschlag verlangsamen können.

Die Herznervenzentren können schließlich in mannigfacher Weise vom Blut aus beeinflußt werden, und zwar entweder durch den Druck des Blutes: Erhöhung des Blutdruckes wirkt erregend auf das Vaguszentrum, Sinken des Blutdruckes setzt den Tonus desselben herab — oder durch chemische Änderung der Blutbeschaffenheit: Sauerstoffmangel, Kohlensäureüberladung, Anhäufung von Produkten des Stoffwechsels. Dazu kommen noch die vielfachen Beinflussungen durch Pharmaka, über die im „Speziellen Teil" berichtet werden wird.

Die Ernährung des Herzens. Ein Herz, das seine Arbeit voll leisten soll, ist auf ununterbrochene, reichliche Durchströmung mit geeignetem Nährmaterial (i. e. Blut) angewiesen. Es bestehen allerdings sehr große Unterschiede in den Anforderungen der Herzen der verschiedenen Tierklassen an Nährmaterial. Das Herz des Frosches, der Schildkröte kann lange Zeit schlagen, ohne daß es von einer ernährenden Flüssigkeit durchströmt wird. Wie in einem vorhergehenden Abschnitt erwähnt, vermögen kleinste Stücke vom Sinusgebiet des Frosches sogar tagelang regelmäßig zu pulsieren, wenn sie nur vor Vertrocknung geschützt sind. Dies gilt aber nicht für das ganze Froschherz. Dieses stellt — wenn auch manchmal erst nach Stunden — seine Tätigkeit ein, wenn es nicht von Nährlösung durchströmt wird. Weit rascher noch versagt das Warmblüterherz. Das Herz der Säuger stellt schon wenige Minuten nach dem Sistieren der Zirkulation seine Kontraktionen ein, und zwar erlöschen zuerst die Bewegungen des linken Ventrikels, dann die des rechten Ventrikels, und bedeutend später die der Vorhöfe. — Das Herz des Frosches besitzt keine eigenen ernährenden Gefäße; es empfängt seine Nährstoffe von dem das Herzlumen durchströmenden Blut (die Trabekel der Ventrikelmuskulatur stellen, namentlich nach dem Herzlumen zu, ein loses Maschenwerk dar, in das das Herzblut leicht eindringt). Das Herz der höheren Tiere wird durch eigene Herzgefäße, die „Koronargefäße", ernährt. Die Koronararterien entspringen beim Säugetier zu zweien aus dem ersten Anfangsteil der Aorta, unterhalb zweier Semilunarklappen (aus den Sinus Valsavae). Die Koronararterien sind — im Verhältnis zur Größe des zu versorgenden Organes — sehr beträchtliche Gefäße. Sie stellen Endarterien dar; ihre Verbreitungsgebiete anastomosieren nicht miteinander. Die Kapillaren, die ein sehr dichtes, die Muskelfasern allseitig umspinnendes Netz bilden, gehen aus relativ großen Ästen direkt hervor. Da, wo mehrere Muskelfasern zusammenstoßen, finden sich spiralig gewundene Gefäße, die geeignet erscheinen, auch bei Verschiebungen und Gestaltveränderungen der einzelnen Muskelfasern die Ernährung des Herzens zu sichern. Die Koronarvenen münden in den rechten Vorhof ein. Die Herzwand bekommt außerdem Blut aus der Herzhöhle durch die Vasa Thebesii, welche durch Kapillaren mit den Kranzgefäßen anastomosieren.

Die in den Sinus Valsalvae befindlichen Öffnungen der Koronararterien sollten nach Brücke bei der Systole des Ventrikels durch die zurückgeschlagenen Semilunarklappen verdeckt werden, sodaß sich die Koronargefäße nur in der Diastole des Ventrikels füllen könnten. Dies sollte folgende Bedeutung haben: Die Füllung der Gefäße sollte die Ventrikelwand in der Diastole dehnen, die Kammerhöhle erweitern und dadurch die Diastole begünstigen. Eine systolische Füllung sollte unzweckmäßig sein, weil die Injektion der Gefäße in der Systole der Kontraktion der Ventrikelwand entgegen wirken müßte: Brückes „Theorie der Selbststeuerung des Herzens“. Diese Theorie ist aber nicht haltbar; die ihr zugrunde gelegten Tatsachen sind nicht richtig; das Gegenteil ist vielmehr der Fall. Die Koronararterien erhalten ihre Füllung in der Systole, nicht in der Diastole des Ventrikels. Der Puls in der Arteria coronaria ist synchron mit dem in der Arteria carotis. Eine angeschnittene Arteria coronaria spritzt kontinuierlich, mit systolischer Verstärkung. In den Sinus Valsalvae findet sich auch bei der Ventrikelsystole immer Blut; die emporgehobenen Semilunarklappen legen sich nicht direkt an die Aortenwand an, selbst nicht bei stärkstem Drucke vom Ventrikel aus. — Die Koronararterien verhalten sich somit wie sämtliche übrige Körperarterien. Übrigens bringt übermäßige Füllung der Koronargefäße unter hohem Druck nicht nur nicht Erweiterung, sondern vielmehr Verengerung des Ventrikelhohlraumes hervor. — Bei der Systole der Herzkammern werden zweifellos die Kapillaren der Koronargefäße komprimiert, und ihr Inhalt in das Venengebiet übergetrieben. Das Blut wird in den rechten Vorhof entleert, und man findet in der Tat, daß die aus den Koronarvenen ausströmende Blutmenge bei der Ventrikelsystole zunimmt. Die vollständigere Entleerung der Kranzvenen und Kapillaren bewirkt ihrerseits, daß bei eintretender Erschlaffung der Herzwand dem einströmenden Blut geringere Hindernisse entgegengesetzt werden, was beides die Zirkulation durch die Kapillargefäße begünstigt. Die Koronararterien erfahren nach Langendorff, zum mindesten bei Beginn der Systole, eine Erweiterung. Die eben geschilderten Momente bedingen es, daß die durch die Kranzgefäße strömende Blutmenge bei schlagendem Herzen eine weitaus größere ist als bei stillstehendem Herzen, und zwar nimmt die Ausflußmenge um so stärker zu, je stärker und frequenter die Pulsationen des Herzens sind. Umgekehrt wird die Herzkraft (des isolierten Säugetierherzens) ganz auffallend gefördert, wenn der Druck bezw. die Strömungsgeschwindigkeit in den Koronargefäßen zunimmt: Wenn der Druck, unter dem die Koronargefäße gespeist werden, sprungweise geändert wird, so beobachtet man, daß die Stärke des Herzschlages bei verringertem Druck sinkt, bei verstärktem Druck steigt, während die Schlagzahl sich nur wenig ändert (Porter, Langendorff). — Erhöhung der Wandspannung des Herzens, wie sie durch Anwachsen des intrakardialen Druckes erzeugt wird, beeinträchtigt nach Hyde im allgemeinen die Durchblutung des Herzmuskels.

Bohr und Henriques bestimmten nach einer, allerdings wohl nicht ganz einwandfreien Methode die Menge des in der Zeiteinheit durch die Koronargefäße strömenden Blutes*). Sie richteten (für das Herz des Hundes) einen abgekürzten Kreislauf ein. Dazu verschlossen sie die großen Arterien mit Ausschluß einer Carotis, maßen das aus

*) Vgl. Langendorff, Herzmuskel und intrakardiale Innervation. In „Ergebnisse der Physiologie“, I. Jahrg., 1. Abt., S. 302.

dieser ausfließende Blut und leiteten es durch eine Lungenvene zum Herzen zurück. Die auf diesem Wege kreisende Blutmenge verringert sich stetig durch den an das Koronargebiet abgegebenen Anteil, der ja unter diesen Bedingungen nicht zurückkehrt. Aus der Größe des Verlustes ist der Koronarkreislauf zu berechnen. Bohr und Henriques bezeichnen die Blutmenge, die in der Minute durch 100 g Herzmuskel fließt, als Irrigationskoeffizienten. Für das Kalbsherz ergab sich seine Größe zu 21 ccm im Mittel, für den Hund betrug er in vier Bestimmungen 19, 26, 34 und 41 ccm, im Mittel also 30 ccm. — Langendorff hat für das isolierte Katzenherz gefunden, daß es bereits mit guter Frequenz und Stärke arbeiten kann, wenn man in einer Minute 4 ccm Blut durch seine Kranzgefäße strömen läßt. Das mittlere Gewicht eines Katzenherzens beträgt etwa 25 g. Daraus ergäbe sich ein Irrigationskoeffizient von 16 ccm. Damit ist aber nur ein unterer Grenzwert gegeben; erst mit zunehmender Speisung wird die volle Entfaltung der Herzenergie möglich. Auch ist dabei zu bedenken, daß es sich um ein leer arbeitendes Herz gehandelt hat; das in normaler Weise arbeitende ist gewiß anspruchsvoller. „Im lebenden Tiere regeln sich Stromstärke und Herztätigkeit in bewundernswürdiger Weise gegenseitig: mit zunehmender Durchblutung des Herzmuskels wächst seine Kraft, mit zunehmender Kraft seine Blutversorgung“ (Langendorff).

Beim Warmblüter sinkt, wie oben erwähnt, die Herztätigkeit schon nach kurzer Zeit, wenn die Blutströmung in den Koronargefäßen vollständig unterbrochen wird. Bei Verschluß nur einer Arteria coronaria verhalten sich die verschiedenen Tierarten, insbesondere Kaninchen und Hund, sehr verschieden. Unterbindung der einen Arteria coronaria kann beim Kaninchen vorgenommen werden, ohne daß bedrohliche Symptome danach auftreten müssen. Ganz anders beim Hundeherzen. Wenn Cohnheim und v. Schulthess einen der großen Koronaräste verschlossen, sahen sie schon in der zweiten Minute nach der Absperrung des Blutes nach Voraufgang unregelmäßiger Pulsationen das Herz plötzlich stillstehen, den Blutdruck auf Null sinken, schließlich Wühlen und Wogen des Herzmuskels eintreten, das bis zum Tode des Herzens andauerte. Das stillstehende oder wogende, „flimmernde“ Herz ließ sich niemals wieder beleben. Nun begegnet man aber nach den übereinstimmenden Beobachtungen späterer Autoren auch beim Hundeherzen Fällen, wo eine solche plötzliche Störung der Herztätigkeit nach Unterbindung einer Arteria coronaria durchaus nicht eintritt. Man hat daher angenommen, daß eine mit der Operation verbundene mechanische Schädigung benachbarter Herzteile schuld an den beobachteten Störungen sei. Dem gegenüber gibt wiederum Porter an, daß fibrilläre Kontraktionen auch in dem Falle erscheinen, wenn die Blutströmung in einer Kranzarterie ohne jegliche Verletzung der Kammerwand aufgeboben wird, wenn z. B. die Verlegung durch einen von der Aorta aus eingeschobenen Glasstab oder durch Injektion von Lykopodiumsamen herbeigeführt werde. Porter gibt auch an, daß das Herz verblutender Tiere unter Flimmern absterbe, eine Angabe, deren Richtigkeit Langendorff, für das Katzen- und Kaninchenherz wenigstens, entschieden bestreitet*). Auch ich fand bei zahlreichen durch Verbluten getöteten Kaninchen niemals „Flimmern“ oder „Wogen“ des Herzens. Michaelis (der unter Gad arbeitete) leugnet ebenfalls die Wirkungen akzessorischer Schädlichkeiten. Er bestätigt ganz

*) Vgl. Langendorff, a. a. O., S. 299.

die Angaben COHNHEIMS. Er findet zwischen den Herzen von Hund und Kaninchen nur insofern einen Unterschied, als der schließliche Zustand bei letzterem durch Massage beseitigt werden kann, während er beim Hundeherzen irreparabel ist. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte auch KRONECKER, demzufolge am Herzen des Hundes die Anämie des Herzwandinneren tödliches Flimmern erzeugt, mag sie nun durch Unterbindung oder durch irgendwie bewerkstelligte Verstopfung der Kranzarterien oder durch direkte oder reflektorische Reizung eines hypothetischen intrakardialen Gefäßzentrums im oberen Teile der Kammerscheidewand zustande gekommen sein.

Eine definitive Entscheidung der Frage, ob bei den aufgeführten Versuchen wirklich der Verschluß der Koronargefäße, oder ob akzessorische Schädlichkeiten die Ursache des Stillstandes seien, findet LANGENDORFF mit Recht in Versuchen am isolierten und künstlich (von der Aorta aus) durchbluteten Herzen. „Hier kann die Blutsperre erzeugt werden, ohne daß das Herz berührt, ohne daß die geringste Nebenverletzung gesetzt wird". Bei solchen Präparaten, gleichgültig, ob sie von Katzen, Hunden oder Kaninchen stammten, hat LANGENDORFF in Hunderten von Fällen die Blutspeisung unterbrechen können, ohne daß Flimmern und Wogen entstand. Man findet im Gegenteil in der zeitweiligen Aufhebung der Blutzufuhr zur Herzwand ein Mittel, um anscheinend spontanes oder als Folge elektrischer Reizung aufgetretenes Wühlen und Wogen zur Ruhe zu bringen und wieder geordnete Herzpulse herbeizuführen. Die Pulsationen des anämisch gemachten Herzens werden schließlich schwächer und schwächer, behalten aber noch lange, auch nachdem die Zusammenziehungen fast unmerklich geworden sind, ihren regelmäßigen Rhythmus bei. — „Der Versuch am isolierten Herzen ist reiner und darum beweisender als der am lebenden Tier, und das Herz des Hundes wegen seiner großen, von allen Untersuchern hervorgehobenen Empfindlichkeit zur Beantwortung so allgemeiner Fragen weniger geeignet als das Herz der Katze, des Kaninchens, des Affen und vieler anderer Tiere, die alle weniger leicht als das Hundeherz zum Flimmern kommen und von eingetretenem Flimmern sich leichter wieder erholen. Es liegt keine Veranlassung vor, gerade die am Hundeherzen gemachten Erfahrungen für das menschliche Herz zu verwerten. Das Vorkommen ausgedehnter Infarkte scheint vielmehr dafür zu sprechen, daß hier größere Gefäße verschlossen werden können, ohne daß daraus eine unmittelbare Gefahr für das Leben entsteht"*).

Anämische Infarkte bilden sich bei Verstopfung von Koronarästen im Herzen, weil die Koronararterien, wie oben erwähnt, Endarterien darstellen. In den der Ernährung entzogenen Herzmuskelfasern tritt Koagulationsnekrose ein. Das nekrobiotische Gewebe wirkt (wie alles zerfallende Zellmateriel — s. Kap. IV, S. 243) chemotaktisch und veranlaßt Einwanderung von Leukocyten in das absterbende Gebiet. Schließlich wird der ganze degenerierte Bezirk durch Bindegewebe ersetzt; es entsteht eine mehr oder minder ausgedehnte narbige Schwiele im Herzen, die, weil weniger widerstandsfähig als der gesunde Herzmuskel, eventuell zu Ausbuchtungen, „Herzaneurysmen", Anlaß geben kann.

Daß das Blut, und zwar das Blut der gleichen Tierart, die beste Ernährungsflüssigkeit für das Herz ist, ist selbstverständlich. Es sind nun zahlreiche Versuche darüber angestellt worden, welche Bestandteile

*) LANGENDORFF, a. a. O., S. 299.

des Blutes es sind, die für den geordneten Herzschlag unerläßlich sind. Wenn man durch ein schlagendes Froschherz eine 0,6 % Chlornatriumlösung hindurchleitet, so kommt das Herz nach kurzer Zeit zum Stillstand. Die „physiologische Kochsalzlösung" ist also für das Frosch- (wie für das Warmblüter-) Herz durchaus nicht „physiologisch"; sie ist nicht imstande, seine Funktion aufrecht zu erhalten, ja sie ist geradezu für das Herz schädlich. MERUNOWICZ fand nun 1874, daß man ein durch NaCl zum Stillstand gebrachtes Froschherz wieder zum Schlagen bringen kann, wenn man eine Lösung der Salze der Blutasche durch das Herz leitet. Der wichtigste unter den Aschenbestandteilen ist nach ihm das Natriumkarbonat; eine Lösung von Natriumchlorid plus Natriumkarbonat genügt nach ihm, das Froschherz in Tätigkeit zu erhalten. GAULE behauptete dann später, daß Natriumhydroxyd wirksamer sei als Natriumkarbonat, daß aber außerdem Peptone für die Aufrechterhaltung der Herztätigkeit unerläßlich seien. Die Behauptungen von GAULE wurden von MARTIUS widerlegt. Dieser zeigte, daß Peptone absolut nutzlos sind. Die Wirkung der Alkalien beruht nach ihm darauf, daß sie die sauren Produkte des Stoffwechsels der Muskelzellen fortschaffen. MARTIUS und KRONECKER kamen nach einer großen Reihe von Versuchen zu dem Resultate, daß außer Kochsalz und Alkali eine gewisse Menge von Serumalbumin für die Ernährung des Froschherzens notwendig sei. Ihre Meinung wurde von den meisten Physiologen akzeptiert. Da zeigte RINGER 1882, daß eine Lösung, die allein die wichtigsten Blutsalze, aber keine Spur von organischen Stoffen enthält, eine vorzügliche „Nährlösung" für das Froschherz darstelle. Die Lösung muß bestimmte Mengen von Kochsalz und von Natriumkarbonat bezw. Natriumbikarbonat, vor allem aber auch Kalziumsalze und geringe Mengen eines Kaliumsalzes enthalten. Die Notwendigkeit, neben den Natriumsalzen auch Kalzium- und Kaliumsalze zu verwenden, beruht nach RINGER auf dem wechselseitigen Antagonismus, in dem die Salze zueinander stehen. Kalziumsalze, einer isotonischen NaCl-Lösung hinzugefügt, sind nach ihm zwar imstande, den Herzschlag zu beleben, verstärken aber den Tonus des Herzmuskels derart, daß die Diastolen immer unvollkommener werden, sodaß das Herz schließlich in systolischen Stillstand gerät. Dem wirkt die Hinzufügung kleiner Mengen von Kaliumsalzen entgegen, die umgekehrt die diastolische Ausdehnung des Herzmuskels begünstigen. Die ursprüngliche „RINGER-Lösung", die im einzelnen vielfach modifiziert worden ist, hatte die folgende Zusammensetzung:

0,6 % Natriumchlorid, gesättigt mit Kalziumphosphat; zu 100 ccm dieser Lösung 3 ccm einer 1 % Lösung von Kaliumchlorid zugefügt.

Die wichtigen Resultate der RINGERschen Experimente, seine Auffassung der Kalzium- und der Kaliumwirkung und ihr gegenseitiger Antagonismus, sind von allen nachfolgenden Untersuchern bestätigt worden.

Der beträchtliche Gehalt an NaCl in der künstlichen Nährlösung ist vor allem dazu notwendig, die letztere dem Blute isotonisch zu machen. ALBANESE behauptete nun, daß eine gute Herznährlösung nicht nur dem Blute „isotonisch", sondern auch „isoviskös" sein müsse. Das letztere erreichte er durch Zusatz einer bestimmten Menge von Gummi arabicum. Seine Lösung enthielt 0,6 Proz. NaCl, eine Spur von Natriumkarbonat, ca. 2 Proz. Gummi arabicum und war mit Sauerstoff gesättigt. Nun macht aber LOCKE darauf aufmerksam, daß Gummi arabicum in der

Hauptsache eine Verbindung von Arabinsäure etc. mit Kalzium- und Kaliumsalzen ist: diese seien es, nicht die „Viskosität“, die den Gummiarabicum-Zusatz wirksam machten. Entzog LOCKE der ALBANESEschen Mischung das Kalzium, so verlor sie ihre Wirkung.

Eine wesentliche Verbesserung der RINGERschen Lösung war die von späteren Autoren vorgenommene Sättigung mit Sauerstoff. LOCKE findet ferner, daß die erhaltenden Fähigkeiten einer nach RINGERS Vorschrift dargestellten Salzlösung erheblich gesteigert werden, wenn man ihr organisches Arbeitsmaterial in Gestalt von Traubenzucker hinzufügt. Durch Speisung mit 0,1 Proz. Traubenzucker enthaltender RINGERscher Lösung vermochte LOCKE ein ausgeschnittenes Froschherz 24 Stunden lang in kräftiger Tätigkeit zu erhalten.

Versuche über die Bedeutung verschiedener Nährlösungen konnten am Warmblüterherzen erst ausgeführt werden, nachdem LANGENDORFF seine ebenso glänzende wie einfache Methode der Ernährung des isolierten Säugetierherzens bekannt gegeben hatte. Ausgeschnittene Kaninchen- oder Katzenherzen, mit verdünntem defibriniertem Blut (1 Teil auf 2—3 Teile 0,9 % NaCl-Lösung) durchströmt, kann man viele Stunden hindurch kräftig pulsieren sehen. Aber auch eine O-gesättigte RINGERsche Lösung, also bloße Salzlösung, ohne rote Blutkörperchen bezw. ohne Hämoglobin, ohne eine Spur eines organischen Nährstoffes, vermag die Tätigkeit des isolierten Kaninchen-, Katzen-, Hundeherzens durch viele Stunden hindurch zu erhalten. Dies zeigen die vielfachen Beobachtungen von LANGENDORFF und seinen Schülern, von LOCKE, von H. E. HERING und anderen. Die von LANGENDORFF angewandte „RINGER-Lösung“ besteht aus 0,8 Proz. NaCl, 0,01 Proz. $CaCl_2$, 0,0075 Proz. KCl, 0,01 Proz. $NaHCO_3$ auf 100 H_2O. Die LOCKEsche Nährlösung enthält, entsprechend den ABDERHALDENschen Analysen der Asche des Kaninchenserums, 0,9—1 Proz. NaCl, 0,024 Proz. $CaCl_2$, 0,042 Proz. KCl, 0,01 - 0,03 $NaHCO_3$ (event. mit einem Zusatz von 0,1 Proz. Traubenzucker). Die Angaben von RINGER über die „systolische Wirkung des Kalziums, die diastolische Wirkung des Kaliums und den Antagonismus der beiden Arten von Salzen wurde von den späteren Autoren (zuletzt insbesondere von H. E. HERING und GROSS) auch beim Warmblüterherzen bestätigt (s. hierüber im „Speziellen Teile“ dieses Kapitels).

Wir sehen aus dem Vorstehenden, daß auch das Herz von Warmblütern für die Aufrechterhaltung selbst stundenlanger Tätigkeit eine eigentliche Ernährungsflüssigkeit, d. h. eine Flüssigkeit, die verbrennungsfähiges Material enthält, nicht braucht — mit Ausnahme des Sauerstoffs, der für die Tätigkeit des Herzens wie jedes Organes unerläßlich ist. Es scheint demnach, daß die Durchströmungsflüssigkeit nicht zur „Ernährung“, sondern vielmehr zur Drainierung, zur Fortschaffung, Neutralisierung herzhemmender Substanzen erforderlich ist. Welches die innere Wirkung der Kalzium- und Kaliumsalze ist, ist uns vorläufig noch vollkommen unklar. Die „RINGER-Lösung“ ist aber immerhin nur ein Notbehelf; man kann mit ihr die Herztätigkeit immer nur auf Stunden aufrecht erhalten, eben nur so lange, als in den Muskelzellen selbst verbrennbare Stoffe noch vorhanden sind. Ernährt kann das Herz nur werden durch das Blut.

Form- und Druckänderungen am Herzen bei der Kontraktion. In seiner berühmten Abhandlung „Exercitatio anatomica de

motu cordis et sanguinis in animalibus", Francofurti 1628*) schildert HARVEY die Tätigkeit des Herzens folgendermaßen:

„In der Ruhe ist das Herz weich, schlaff, wie erschöpft; es liegt da, wie ein totes Herz." (Das Herz eines eben gestorbenen Tieres, das noch nicht in Totenstarre verfallen ist, hat keine bestimmte Eigenform, sondern paßt sich den Umgebungsformen an, bezw. liegt auf horizontaler Unterlage wie ein flacher Sack da.)

„Bei der Bewegung des Herzens sind besonders drei Phänomene zu beobachten:

1. „Das Herz erhebt sich, richtet sich, eine Spitze bildend, auf, sodaß es gegen die Brustwand schlägt und man die Erschütterung von außen an der Brustwand fühlen kann."

2. „Alle Partien des Herzens ziehen sich zusammen; die Zusammenziehung ist aber deutlicher an den seitlichen Teilen; es scheint sich dann in sich zusammenzuziehen, weniger breit und zugleich länger zu werden. Man kann dies sehr deutlich am Herzen des Aales sehen, das man aus dem Körper nimmt und auf einen Teller oder auf die flache Hand legt; man sieht es ebenso am Herzen der Fische und anderer kaltblütiger Tiere, deren Herz konisch ist."

3. „Wenn man das Herz eines lebenden Tieres in die Hand nimmt, fühlt man, daß es während seiner Bewegung hart wird; dieses Hartwerden verdankt es seiner Kontraktion, ebenso wie man die Muskeln des Vorderarms, auf die man die Hand legt, straffer werden fühlt, wenn die Finger bewegt werden."

„Es ist ferner eine gewisse Schwankung und seitliche Neigung in der Richtung der Achse des rechten Ventrikels zu beobachten, als ob sich das Herz bei seiner Kontraktion leicht drehte."

„Weiterhin ist bei Fischen und anderen kaltblütigen Tieren, wie bei Fröschen, Schlangen usw. zu bemerken, daß das Herz bei der Zusammenziehung eine blassere Farbe annimmt; bei der Erschlaffung erhält es wieder eine tief dunkelrote Farbe."

„Zuerst kontrahiert sich der Vorhof und zwingt im Verlauf seiner Zusammenziehung das Blut (das in ihm und in dem Mündungsteil der Venen wie in einem großen Vorratsraum enthalten ist) in den Ventrikel zu entweichen; sodann erhebt sich der gefüllte Ventrikel, strafft alle seine Fasern und vollzieht eine Kontraktion, durch die er das ihm vom Vorhof überkommene Blut in die Arterien hinüberwirft."

Diese Schilderung HARVEYS ist heute noch klassisch und enthält alle wesentlichen, am Herzen direkt zu machenden Beobachtungen.

LUDWIG maß bei der Katze die Veränderungen der Durchmesser des in situ befindlichen Herzens (bei Rückenlage des Tieres). Er fand bei der Systole den Durchmesser von vorn nach hinten vermehrt, den queren Durchmesser vermindert und ebenso den Durchmesser von der Basis nach der Spitze verkürzt, während der Umfang der Basis sich von einer Ellipse in einen Kreis umwandelte. LUDWIG erhielt folgende mittlere Zahlen:

	Diastole	Systole
Querdurchmesser	28 mm	22,5 mm
Durchmesser von vorn nach hinten	16,5 „	20,6 „

Legt man das Herz vom Frosch oder von einem Säugetier so, daß die Basis der Unterlage anliegt, so hebt sich die Herzspitze bei der

*) Von HALLER, „orpusculum aureum", von FLOURENS, „le plus beau livre de la physiologie" genannt.

Systole bis zu einer gewissen Höhe empor. Da die Spitze des Herzens dessen freiester Teil ist, sollte man glauben, daß bei der Ventrikelkontraktion im lebenden Tiere sich die Herzspitze der Basis nähern müßte. Tatsächlich ist aber gerade das Umgekehrte der Fall. Die direkte Inspektion des bloßgelegten Herzens ergibt, daß bei der Systole die Basis des Herzens sich der Herzspitze nähert, und daß die letztere den unbeweglichsten Punkt des Herzens darstellt. HAYKRAFT untersuchte bei uneröffnetem Brustkasten an Katzen und Kaninchen mittels durch die Brustwand in das Herz eingeführter Nadeln die Richtung, in welcher sich die verschiedenen Kammerabschnitte bei der Systole verschieben. Er fand, daß, wenn die Nadel in die Herzbasis eingeführt war, ihr inneres Ende (also die Herzbasis) sich nach unten bewegte. Dasselbe fand auch statt, wenn die Nadel mehr nach der Spitze zu angebracht war; dabei wurden aber die Oszillationen immer kleiner, je mehr man sich der Spitze näherte, und bei Einführung in die Spitze selbst war die Bewegung minimal. Auch hier ergibt sich, wie übrigens CHAUVEAU und FAVRE auch am Pferdeherzen feststellten, daß die Herzspitze den relativ fixesten Punkt darstellt, gegen den die Herzbasis hinabgezogen wird. Diese auf den ersten Anblick frappierende Tatsache ist folgendermaßen zu erklären: Indem das Blut bei der Kontraktion des Ventrikels plötzlich (gewissermaßen explosionsartig) in die großen Arterien (Aorta und Pulmonalis) getrieben wird, findet ein „Rückstoß" statt — wie bei einer Kanone, die abgeschossen wird. Durch diesen Rückstoß wird die Spitze des Herzens verhindert, sich nach der Basis zu zu bewegen und wird umgekehrt die Basis nach der Spitze zu getrieben. Wenn die großen Venen unterbunden werden, also das Herz keine Füllung erhält, so findet keine Bewegung mehr der Basis nach der Spitze zu statt. — Ein zweiter Grund für die Bewegung der Herzbasis ist folgender: Die Aorta und Pulmonalis bilden beim Verlassen des Herzens eine Spirale. Durch das bei der Ventrikelsystole in sie hineingeworfene Blut werden sie nicht nur erweitert, sondern auch gestreckt, und die Spirale wird teilweise aufgerollt; da sie sich aber nicht nach oben verlängern können, so findet diese Verlängerung nach unten statt, und die Ursprungstätte der großen Gefäße, i. e. die Herzbasis, wird gegen die Herzspitze verschoben.

Die Spitze des Herzens dreht sich schließlich bei der Systole spiralförmig von links nach rechts, wie das am Herzen vom Hund, vom Kaninchen wie auch vom Menschen (bei Sternum- bezw. Rippendefekt) beobachtet worden ist.

ROY und ADAMI haben mittels einer myographischen Vorrichtung („Kardiometer") die Annäherung von je zwei Punkten des Ventrikels bei der Systole gemessen. Sie fanden (am rechten wie am linken Ventrikel), daß sowohl in einer der Atrioventrikularfurche wie in einer dem interventrikulären Septum parallelen Linie gelegene Punkte bei der Systole sich nähern, daß also bei der Systole Verkürzung des Ventrikels im longitudinalen wie im transversalen Diameter erfolgt.

ROY und ADAMI haben auch eine Methode angegeben, um die Bewegungen der Herzwand und der Papillarmuskeln gleichzeitig aufzuschreiben. Das letztere geschah mittels eines durch den Vorhof in die Kammer eingeführten Drahtes, welcher in ein Segel der Atrioventrikularklappe eingesetzt wurde. Sie fanden, daß die Kontraktion der Papillarmuskeln später beginne und früher aufhöre, als die der Herzwand; hierdurch werde die Kontraktionsdauer dieser Muskeln bedeutend kleiner als die der Kammerwand, und zwar im Verhältnis von 5:8. Nach HAYKRAFT

und PATERSON sind aber diese Angaben unrichtig bezw. höchstens für das absterbende Herz gültig. Am frischen Herzen geschieht die Kontraktion der Papillarmuskeln gleichzeitig mit der der Kammerwand.

Die Änderungen der Gestalt der Herzhöhlen sind (nach Untersuchungen vor allem von KREHL) folgende*): Die Höhle der linken Kammer stellt während der Diastole einen kurzen und weiten Schlauch dar; die Atrioventrikularöffnung ist von dem Aortenostium durch das vordere Mitralissegel getrennt. Die Innenwand der Kammer ist mit Kämmen und Leisten besetzt, welche durch schmale Rinnen voneinander getrennt und sämtlich parallel zur Längsachse der Kammer gestellt sind, sodaß die Furchen und Rinnen alle gegen die Öffnung der Basis hin führen. Von solchen Kämmen frei bleibt nur der in den Aortenanfang führende obere Teil der Scheidewand; auch die entsprechende Oberfläche des vorderen Mitralissegels ist verhältnismäßig glatt. — Die Höhle der maximal kontrahierten Kammer erscheint beim Hundeherzen in dem ganzen Abschnitt, welcher die Papillarmuskeln enthält, als eine enge, sternförmige Spalte. Über den Spitzen der Papillarmuskeln bleibt aber ein merklicher Hohlraum zurück, in welchen die sternförmige Spalte ganz allmählich übergeht. Am leichenstarren Ochsenherzen stellt sich die tiefste Stelle der Ventrikelhöhle vollkommen geschlossen dar, erweitert sich nach oben zuerst sehr langsam, dann immer mehr, sodaß die ganze Höhle annähernd einen, freilich sehr unregelmäßigen Konus mit der Spitze nach unten bildet. Die linke Kammer vermag sich also auch bei möglichst starker Kontraktion nicht vollständig zu entleeren. Bei dieser Kontraktion muß die mittlere, vorwiegend aus querlaufenden Fasern gebildete Schicht wegen ihrer starken Entwicklung eine ganz hervorragende Rolle spielen; sie wird von KREHL daher als das Triebwerkzeug bezeichnet. Wären diese Fasern allein da, so müßte sich die linke Kammer bei der Systole verlängern. Diese Verlängerung wird aber verhindert einmal durch die vielen schrägen Fasern, die im Triebwerkzeuge verlaufen. und dann durch die inneren und äußeren Fasern, welche es klammerartig umgeben (vergl. oben S. 658). Bei der Zusammenziehung müssen die inneren Schichten der linken Kammer stark gedrückt werden, und zwar nicht nur die inneren Längs-, sondern auch die Querschichten. Dabei springt eine Anzahl Wülste stark in das Lumen der linken Kammer vor, und diese legen sich aneinander. Hierbei wird aber die Aortenmündung dadurch freigehalten, daß an der Scheidewand Wülste fehlen und das große Segel der Mitralis durch den Blutstrom von der Aortenmündung weggedrängt wird.

Die Höhle der rechten Kammer ist an der äußeren Seite konkav, an der inneren Seite ist sie, entsprechend dem Verlauf des Ventrikelseptums, gerade, im oberen Teile sogar eher leicht konvex. An Trabekeln und Kammuskeln ist die rechte Kammer viel reicher als die linke. Namentlich sind die Verwachsungsstellen mit der linken Kammer ganz von Muskelbälkchen ausgefüllt, ebenso auch der obere Winkel, den die Außenwand mit der Atrioventrikularöffnung bildet. Als glatte Flächen finden wir aber auch hier die Abschnitte, an denen der Inhalt der Kammer bei der Systole hinzugleiten hat. — In maximal kontrahiertem Zustande ist die Höhle der rechten Kammer beim Hundeherzen in eine schmale Spalte verwandelt, deren Krümmung entsprechend der stärkeren

*) Nach TIGERSTEDT, Die Physiologie des Kreislaufs. Leipzig 1893, S. 76 ff.

systolischen Krümmung der Scheidewand zugenommen hat. Im unteren Teile der Höhle haben sich die beiden Wände ganz aneinandergelegt. während sie im oberen Abschnitte unterhalb der Atrioventrikularöffnung und namentlich im Gebiete des Konus noch durch einen nennenswerten Abstand voneinander getrennt sind. Beim Ochsenherzen hat der bei maximaler Kontraktion (Leichenstarre) noch offene Raum ein halbmondförmiges Aussehen. Es kann also auch die rechte Kammer bei der Systole sich nicht völlig entleeren. — Die Formveränderung der rechten Kammer wird in der Weise zustande gebracht, daß die Fasern der Außenschicht, welche der rechten und linken Kammer gemeinsam sind. bei ihrer Verkürzung jene an letztere heranziehen und also den sagittalen und transversalen Durchmesser verkleinern. Die Trabekel verkürzen durch ihre Zusammenziehung die Längsachse der Kammer, legen sich durch die Kontraktion ihrer Querleisten aneinander und verdicken die äußere Wand. Der Conus arteriosus muß durch die Zusammenziehung seiner Längsfasern verkürzt, durch die der Querfasern verengt werden. In der Tat sieht man am lebenden Herzen die diastolische Wölbung des Kegels bei jeder Systole verschwinden und seine Längsachse sich beträchtlich verkleinern.

Die beiden Vorhöfe wie die beiden Kammern ziehen sich stets genau gleichzeitig zusammen. Diese Tatsache ist ohne weiteres bei bloßer Inspektion erkennbar; sie ist außerdem durch gleichzeitige Registrierung des Druckablaufes in linker Kammer, rechtem Vorhof und rechter Kammer am Pferde von Chauveau und Marey konstatiert worden. François-Franck hat dasselbe in einem Falle von Ectopia cordis beim Menschen nachgewiesen. Der Synchronismus der entsprechenden Herzabteilungen hängt wohl hauptsächlich davon ab, daß die Muskelfasern den beiden Kammern zum Teil gemeinsam sind.

Für das Verständnis des Mechanismus der Füllung und Entleerung der einzelnen Herzabteilungen ist das Studium der Druckschwankungen in denselben bei Systole und Diastole unerläßlich. Dieses Studium wurde von Chauveau und Marey durch Untersuchungen am Pferdeherzen inauguriert*). Die französischen Forscher stellten ihre berühmten Versuche in folgender Weise an. Sie benutzen sogenannte „kardiographische Sonden", die sie durch die großen Gefäße in die Herzhöhlen einführten und die sie mit registrierenden Mareyschen Trommeln verbanden.

Die kardiographische Sonde besteht aus einem Rohr von 3—4 mm Außendurchmesser, dessen Spitze, die in das Herz eingeführt wird, eine Ampulle aus Kautschuk trägt (s. Fig. 114). Diese wird durch ein stählernes Gerüst unterstützt, sodaß sie nicht vollständig komprimiert werden kann. Das freie Ende der Sonde ist durch einen längeren Kautschukschlauch mit der registrierenden Schreibkapsel verbunden. Durch die rechte Arteria carotis wird eine solche Sonde in die linke Kammer geführt; bei jeder Systole übt die Kammer auf die Sonde einen Druck aus, der von der Schreibkapsel registriert wird. Ebenso kann durch die Vena jugularis dextra eine ähnliche Sonde in den rechten Vorhof oder in die rechte Kammer eingeführt werden. Endlich kann man zwei Ampullen mit voneinander isolierten Röhren zu einer einzigen Sonde vereinigen, und

*) Vgl. Tigerstedt, a. a. O., S. 84 ff.

zwar in der Weise, daß die eine Ampulle in den rechten Vorhof und die zweite in die rechte Kammer zu liegen kommt (s. Fig. 114 B). Hat man noch dazu eine Sonde in die linke Kammer eingeführt und alle drei mit Registriertrommeln verbunden, so kann man, ohne den Brustkasten zu öffnen, die Druckschwankungen der beiden Herzkammern und des rechten Vorhofs gleichzeitig registrieren.



Fig. 114. **A kardiographische Sonde von** CHAUVEAU und MAREY, zur Verzeichnung der Druckschwankungen im Innern des rechten Vorhofs und der rechten Kammer beim Pferd. Der vergrößerte Durchschnitt *A'* zeigt die Einzelheiten der Konstruktion.

B kardiographische Sonde von GLEY **für den rechten Vorhof und Ventrikel großer Hunde.**

Das Kautschukbläschen *V*, welches für die rechte Kammer bestimmt ist, kommuniziert mit dem Rohr *TV*. Das für den rechten Vorhof bestimmte Kautschukbläschen *O* kommuniziert mit dem ringförmigen Kanal, der zwischen den beiden konzentrischen Röhren, aus denen der Katheter besteht, gelegen ist und sich dann in das Rohr *TO* fortsetzt. Sowohl *TO* wie *TV* werden durch zwei gleich lange Röhren mit MAREYschen Kapseln verbunden, welche die Druckschwankungen des Vorhofs und der Kammer gleichzeitig auf einer rotierenden Trommel verzeichnen.

Nach CHAUVEAU und MAREY haben noch eine ganze Anzahl anderer Forscher den Druckablauf in den Herzhöhlen untersucht. Wie die französischen Forscher haben GOLTZ und GAULE, FREDERICQ, ROLLESTON, v. FREY und KREHL, HÜRTHLE, ohne den Brustkasten zu öffnen, Sonden durch die rechte Arteria carotis in die linke Kammer und durch die rechte Vena jugularis in den rechten Vorhof und in die rechte Kammer eingeführt. — Gleichfalls bei uneröffnetem Brustkasten haben MAGINI und nach ihm ROLLESTON die Herzhöhle mit dem Manometer in Ver-

bindung gesetzt, indem sie das Herz durch die Brustwand hindurch mit einem Troikart angebohrt haben; sobald der Innenraum des Herzens erreicht war, wurde der Troikart mit einem Manometer verbunden. — Bei geöffnetem Brustkasten haben ROLLESTON, sowie ROY und ADAMI dieselbe Methode benutzt. Ferner haben FREDERICQ, v. FREY und KREHL, ROLLESTON und ROY und ADAMI bei geöffnetem Brustkasten die Kammerhöhle von dem Vorhofe aus mit der Kanüle erreicht.

Merkwürdigerweise scheinen diese tiefen Eingriffe den Kreislauf und die Herztätigkeit nicht in einem nennenswerten Grade zu beeinflussen. Bei den Versuchen von CHAUVEAU und MAREY waren die Herztöne vollkommen normal. HÜRTHLE hat die Herzstoßkurven vor und nach der Einführung der Sonde aufgeschrieben: dieselben zeigten vollkommene Übereinstimmung. Es gelingt, die Sonde von der Carotis aus in die linke Kammer einzuführen, ohne eine Klappe anzubohren. Und auch wenn dies geschieht, tut es keinen Schaden, d. h. es ruft keine Änderung der Kurvenform zu beiden Seiten der Klappe hervor; das Rohr verstopft selbst den Riß, den es verursacht hat.

Die zu derartigen Versuchen benutzten Sonden sind zweierlei Art: entweder ampullenartig erweitert und mit einer elastischen Membran überzogen, wie bei CHAUVEAU und MAREY, oder offen. Im ersteren Falle werden die durch die Kammerkontraktionen hervorgerufenen Druckschwankungen durch eine mit der Sonde verbundene Registriertrommel aufgeschrieben. Die offenen Sonden müssen mit irgend einem Manometer verbunden werden, denn hier wird ja die Kammerhöhle mit dem schreibenden Apparat in unmittelbare Verbindung gesetzt. Die bei der ersten Methode benutzte MAREYsche Trommel gibt die raschen Druckschwankungen getreu wieder. Deshalb sind die CHAUVEAU-MAREYschen Kurven als genaue Abbildungen der im Herzen ablaufenden Druckschwankungen anzusehen. Nur die auf der Höhe der Kurven sich zeigenden Undulationen dürften von Eigenschwankungen der Membran herrühren. Für die offenen Sonden ist ein Quecksilbermanometer wegen der enormen Trägheit des Quecksilbers, das nur sehr langsamen Bewegungen zu folgen imstande ist, selbstverständlich absolut untauglich. Es dürfen nur Manometer mit sehr geringer Masse verwendet werden. Diese Forderung erfüllt am besten das HÜRTHLEsche Gummimanometer (s. d. „Methodologischen Teil"). Bei diesem ist die Flüssigkeitsverschiebung in der äußerst kleinen Kapsel, die den sehr leichten Schreibhebel trägt, eine minimale. Ein solches Manometer (von 5,5 mm Durchmesser der Membran) stellt sich mit größter Schnelligkeit auf sehr beträchtliche, plötzliche Druckschwankungen ein (auf eine momentane Druckerhöhung von 200 mm Hg innerhalb 0,02 Sekunden); dabei ist seine Trägheit, wegen der großen Leichtigkeit des Schreibapparates, so gering, daß eine Entstellung der Kurven durch Schleuderung nicht stattfindet.

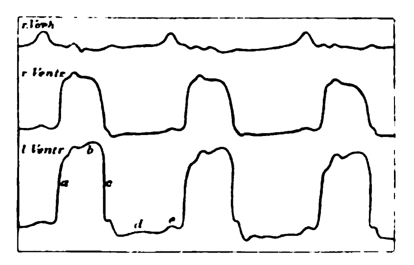


Fig. 115. Intrakardiale Druckkurven vom Pferd — nach CHAUVEAU u. MAREY.

Die nebenstehende Fig. 115 gibt die Druckschwankungen in den verschiedenen Herzabteilungen des Pferdes nach CHAUVEAU und MAREY wieder. An der Kurve des uns hauptsächlich interessierenden linken Ventrikels (unterste Kurve) können wir beobachten a = einen sehr

steilen Anstieg, b = ein der Abszisse paralleles Plateau (mit aufgesetzten Zacken), c = einen sehr raschen Abstieg, d = einen ganz langsamen, allmählich erfolgenden Anstieg, dem sich eine kleine Erhebung = e anschließt.

Von den CHAUVEAU-MAREYschen Kurven weichen die von FREY und KREHL erhaltenen weit ab. Sie lassen das Plateau vermissen und zeigen statt dessen einen spitzen Gipfel. Die Ursache ist wohl die zu große Trägheit des von ihnen benutzten Registrierapparates (Einstellungszeit nur 500 mm Hg in 1 Sekunde). In den HÜRTHLEschen Kurven (wie die von FREY und KREHL am Hunde erhalten) kehrt das Plateau wieder (s. Fig. 116): die HÜRTHLEsche Registriermethode ist aber die

Fig. 116. Druckkurven A in der Aorta, V im linken Ventrikel vom Hunde — nach HÜRTHLE.

weitaus genauere (Einstellungszeit 200 mm Hg in 0,02 Sekunden, also 10000 mm in 1 Sekunde). Neuerdings haben BAYLISS und STARLING nach einer neuen, zuverlässigen Methode ebenfalls Plateaukurven erhalten

Fig. 117. Intrakardiale Druckkurve — nach BAYLISS und STARLING.

(s. Fig. 117). Sie verbanden die intrakardiale Kanüle (im linken Ventrikel vom Hund) mit einer kapillaren Glasröhre, die im unteren Teil mit Magnesiumsulfatlösung gefüllt und an der Spitze abgeschmolzen war. Die Bewegungen des Flüssigkeitsmeniskus in der Kapillarröhre wurden auf einer photographischen Platte, die mit beträchtlicher Geschwindigkeit vorübergeführt wurde, aufgeschrieben. Sie erhielten ebenfalls ein Plateau mit aufgesetzten Zacken. Diese Undulationen scheinen also nicht nur von dem registrierenden Apparat hervorgerufen zu sein, da hier ja eine schwingende Membran, wie bei der MAREYschen Kapsel, nicht vorhanden ist. Nach FREDERICQ sollen die (drei) Zacken beweisen, daß die Systole des Ventrikels (vom Hund) einen aus drei Einzelimpulsen bestehenden Tetanus darstelle; dies ist jedoch als sicher widerlegt zu betrachten (s. oben S. 680). Die Zacken sind übrigens nur beim gefüllten Ventrikel

zu beobachten, nicht beim blutleeren. Daraus ist zu schließen, daß die Undulationen von Schwingungen herrühren, die die Ventrikelwand durch die plötzliche Anspannung der in einem elastischen Rohrsystem enthaltenen Flüssigkeitssäule erfährt.

Die bei Beginn des steilen aufsteigenden Astes der Druckkurve des Ventrikels sich markierende kleine Erhebung rührt von der Zusammenziehung des Vorhofes und der dadurch bewirkten Druckzunahme in der Kammer her.

Nachdem die Kammersystole begonnen hat, dauert es eine gewisse Zeit, bis die Kraft der Kontraktion groß genug ist, um den von der Aorta aus auf die Semilunarklappen wirkenden Druck zu überwinden; die Semilunarklappen werden sich selbstverständlich in dem Momente öffnen müssen, in dem der Druck in der Kammer den in der Aorta gerade übersteigt. CHAUVEAU und MAREY fanden beim Pferde, daß der Druckanstieg in der Aorta etwa 0,1 Sekunde nach dem Beginn der Kammersystole einsetzt. Es ist dies die sogenannte „Anspannungszeit". HÜRTHLE fand die Anspannungszeit beim Hunde viel geringer als CHAUVEAU und MAREY beim Pferde, nämlich im Durchschnitt 0,02 bis 0,04 Sekunden. Man sollte nun glauben, daß auf die Dauer der Anspannungszeit die Höhe des zu Beginn der Systole in der Aorta herrschenden Blutdruckes (der vom Ventrikel zu überwindende Druck) von großem Einfluß sein müßte. Dies ist aber nach HÜRTHLE nicht der Fall. Beim Wechsel des arteriellen Druckes zu Beginn der Systole von 58 auf 140 mm variierte die Anspannungszeit nur zwischen 0,022 und 0,038 Sekunden; dabei wurde ihre kürzeste Dauer von 0,022 Sekunden bei einem arteriellen Drucke von 136 mm Hg, ihre größte von 0,038 Sekunden bei einem solchen von 95 mm Hg gefunden. Auch wenn die Schlagfolge des Herzens durch Durchschneidung seiner Hemmungsnerven oder durch Reizung seiner beschleunigenden Nerven verändert wird, zeigt die Anspannungszeit nur sehr geringe und nicht immer in gleichem Sinne gehende Variationen. Das Herz besitzt also in hohem Grade die Fähigkeit, sehr verschieden großen Anforderungen an seine Leistung fast ohne Zeitverlust zu genügen.

Die Periode, innerhalb welcher der Ventrikel seinen Inhalt in die Aorta austreibt, währt von dem Moment, in dem der Ventrikeldruck den Aortendruck gerade übersteigt (Öffnung der Semilunarklappen), bis zu dem Moment, in dem der intrakardiale Druck eben gerade unter den Aortendruck zu sinken beginnt (Moment der Schließung der Semilunarklappen); diese Zeit bezeichnet man als die Austreibungszeit. Die genannten beiden wichtigen Zeitpunkte hat HÜRTHLE mittels eines eigens für diesen Zweck konstruierten Instrumentes, eines Differentialmanometers, genau bestimmt. Fig. 118 gibt die Kurven des Druckes im linken Ventrikel, des Aortendruckes und die des Differentialmanometers wieder. Aus diesen Kurven kann man die Austreibungszeit des Ventrikels genau feststellen. Sie beträgt für den Hund 0,178 bis 0,195 Sekunden. Die Austreibungszeit ist von der Pulsfrequenz wie von dem Aortendruck nur in sehr geringem Grade abhängig.

Weder der Moment, in dem die Semilunarklappen geöffnet, noch der, in dem sie geschlossen werden, ist an der intrakardialen Druckkurve durch eine scharfe Erhebung bezw. eine Knickung hervorgehoben — ein Beweis, wie glatt sich die Funktion des Entleerungsmechanismus vollzieht. Auch die Füllung des Ventrikels vom Vorhof her geht so glatt vor sich, daß die Systole des Vorhofs sich kaum (bezw. nur in einer minimalen

Erhebung — s. die MAREYschen Kurven) an der intraventrikulären Druckkurve geltend macht.

Der **maximale Druck**, der innerhalb der Ventrikel bei ihrer Tätigkeit erzeugt wird, ist von verschiedenen Autoren gemessen worden.

Fig. 118. Druckkurven A in der Aorta, V im linken Ventrikel (vom Hund), D Differentialdruck — nach HÜRTHLE.

CHAUVEAU und MAREY bestimmten den Druck im rechten und linken Ventrikel und im rechten Vorhof beim Pferde, indem sie ihre intrakardialen Sonden eichten. Sie fanden bei drei verschiedenen Versuchen:

	I	II	III
Linker Ventrikel . .	128,0 mm Hg	95,0 mm Hg	140 mm Hg
Rechter „ . .	24,0 „ „	30,0 „ „	29,0 „ „
Rechte Vorkammer .	2,5 „ „	—	—

Diese Werte scheinen aber zu gering zu sein, denn alle späteren Bestimmungen haben höhere Werte ergeben. GOLTZ und GAULE haben in berühmten Versuchen mit einem eigens konstruierten Maximum- und Minimummanometer den Druck in den verschiedenen Herzabteilungen gemessen.

GOLTZ und GAULE*) führten Sonden in die rechte bezw. linke Kammer (vom Hunde) durch die Vena jugularis bezw. die Arteria carotis ein. Die Sonden endeten offen in den Herzhöhlen, und der in der Kammer befindliche Druck wurde mittels eines Hg-Manometers bestimmt. Bei den raschen Druckschwankungen, die in den Kammern stattfinden, ist aber, wie oben betont, das Hg-Manometer viel zu träge und gibt nur einen mittleren Druck an, der viel kleiner als der tatsächlich statthabende maximale ist. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, schalteten GOLTZ und GAULE in die Manometerleitung ein Kegelventil ein, das sich bei jeder Drucksteigerung in der Kammer nach dem Hg-Manometer zu öffnete, bei der Drucksenkung aber die Zurückströmung des Blutes verhinderte. Das Manometer verzeichnete also nicht die in der Kammer stattfindenden Druckschwankungen, sondern nur den dabei erreichten maximalen Druck. Wenn man das Ventil in umgekehrter Richtung einschaltete, wurde das Instrument zu einem Minimummanometer, welches bei jeder Druckabnahme in der Kammer die Zurückströmung erlaubte, während es von den Drucksteigerungen gar nicht beeinflußt wurde.

*) Vgl. TIGERSTEDT, a. a. O., S. 96.

In dieser Weise ermittelten GOLTZ und GAULE bei drei großen chloroformierten Hunden den Druck in der linken Kammer, in der rechten Kammer und im rechten Vorhof.

	I	II	III
Linke Kammer . .	135 mm Hg	142 mm Hg	114 mm Hg
Rechte „ . .	62 „ „	61 „ „	35 „ „
Rechter Vorhof . .		Mittel 20 mm Hg	

(Tatsächlich bestimmten GOLTZ und GAULE nicht den Druck im linken Ventrikel, sondern in der Aorta, da der maximale Druck in jenem offenbar nur um ein geringes höher ist als im Anfangsteil der Aorta.)

DE JAGER verfuhr ebenfalls nach dem Verfahren von GOLTZ und GAULE, benutzte aber Sonden mit so großem lichten Durchmesser, daß ihr Widerstand dem Blutdruck kein Hindernis bereitete, sodaß sich dieser am Manometer vollständig geltend machen konnte. DE JAGER bestimmte den Druck (an Hunden) im linken Ventrikel und unmittelbar darauf (durch Heraufziehen der Sonde) in der Aorta:

	I	II	III
Linker Ventrikel . .	234 mm Hg	174 mm Hg	176 mm Hg
Aorta	212 „ „	162 „ „	158 „ „

An anderen drei Hunden bestimmte er den Maximaldruck im rechten Ventrikel und erhielt hierbei als mittlere Werte: 27, 38 und 59 mm Hg.

Das Verhältnis zwischen dem Druck in der rechten Kammer zu dem in der linken Kammer bestimmten CHAUVEAU und MAREY zu 1 : 4,4, GOLTZ und GAULE zu 1 : 2,6 (Durchschnitt also etwa 1 : 3). Dies stimmt gut mit den Verhältniszahlen zwischen dem Druck in der Arteria pulmonalis und dem in der Aorta überein; BEUTNER fand diese Zahl bei zwei kleinen Hunden im Durchschnitt = 1 : 3,0, bei fünf Katzen = 1 : 5,3, bei vier Kaninchen = 1 : 4,2.

Die Kraft und Arbeit des Herzens*). In einem mit Flüssigkeit gefüllten Gefäße, welche Form auch das Gefäß haben mag, ist der Druck, den jeder Teil der Innenfläche des Gefäßes tragen muß, gleich dem Gewicht einer Säule der Flüssigkeit, die zur Basis die betreffende Fläche und zur Höhe die Entfernung hat, die den Gefäßteil von dem oberen Niveau der Flüssigkeit trennt. Der linke Ventrikel vermag bei seiner Systole das Blut gegen den in der Aorta herrschenden Druck von z. B. 150 mm Hg (Hund) auszutreiben. Auf der inneren Wand der Kammer ruht also ein Druck von (mindestens) dieser Größe, also auf jeden Quadratzentimeter des eben seine Austreibungsperiode beginnenden linken Ventrikels ein Druck von $1,0 \times 15,0 \times 13,5 = 200$ g. Wollte man die ganze Kraft der linken Kammer kennen lernen, so müßte man (außer dem maximalen intrakardialen Druck) die innere Oberfläche des zur Kontraktion sich anschickenden Ventrikels kennen. Diese ist naturgemäß nicht genau zu bestimmen. Da aber die Gesamtkraft der Kammer gleich dem Produkt ihrer Oberfläche und des Druckes ist, so ist klar, daß, je mehr das Herz (unter sonst gleichen Umständen) ausgedehnt ist, es eine um so größere Kraft entwickeln muß, um sich entleeren zu können.

*) Vgl. TIGERSTEDT, Physiologie des Kreislaufs, S. 146 ff.

Die Arbeit des linken Ventrikels ist in folgender Weise zu berechnen: Nach dem TORICELLIschen Gesetz ist die Geschwindigkeit v einer durch einen gewissen Flüssigkeitsdruck H in Bewegung gesetzten Flüssigkeit, die durch ein Loch im Boden des Gefäßes ausströmt,

$$v = \sqrt{2gH} \qquad \ldots\ldots\ldots\ldots \qquad 1)$$

wo g die Akzeleration der Schwerkraft bedeutet.

Die lebendige Kraft LK dieser Flüssigkeit ist

$$LK = \frac{1}{2} m \cdot v^2$$

oder, wenn wir den Wert für v^2 aus 1) einsetzen

$$LK = mgH,$$

wo m die Masse der Flüssigkeit bezeichnet.

Die Masse bedeutet aber das Gewicht eines Körpers dividiert durch die Akzeleration der Schwerkraft ($m = \frac{p}{g}$).

Wir erhalten also, da $p = mg$ das Gewicht des Körpers ist,

$$\frac{1}{2} mv^2 = mgH = pH.$$

Mit andern Worten: Die lebendige Kraft einer unter dem Einfluß eines gewissen Druckes durch ein Loch im Boden des Gefäßes ausströmenden Flüssigkeit ist der Arbeit gleich, welche nötig ist, um sie zu einer der Druckhöhe entsprechenden Höhe zu heben.

Wenn wir annehmen, daß die Kammer keinen äußeren Widerstand zu überwinden habe, sondern das Blut frei ausströme, so wäre ihre Arbeit demnach

$$A = \frac{1}{2} mV^2 = \frac{1}{2} \frac{p}{g} V^2 = p \cdot H,$$

wo V die Geschwindigkeit bedeutet, welche das Blut unter dem Einfluß einer der Kraft des Herzens entsprechenden Druckhöhe H erhalten würde.

Nun muß aber die Herzkammer das Blut unter einem großen Widerstand heraustreiben, sodaß nur ein Teil der Herzkraft dazu verwendet wird, dem Blute eine gewisse Geschwindigkeit zu erteilen. Dieser Teil der Herzarbeit ist den obigen Betrachtungen gemäß

$$\frac{1}{2} mv^2 = \frac{1}{2} \frac{p}{g} v^2 = ph,$$

wo v die Geschwindigkeit bedeutet, mit welcher die während der Systole ausgetriebene Blutmenge in die Aorta strömt, und h die Druckhöhe, welche einer ohne Widerstand ausströmenden Flüssigkeit die Geschwindigkeit v gibt.

Der Teil der Herzarbeit, welcher zur Überwindung des Widerstandes verbraucht wird, ist also die Differenz zwischen der ganzen Arbeit und der eben bestimmten, nämlich

$$pH - ph = p(H - h) = pR.$$

Dieser Widerstand R ist dem mittleren arteriellen Drucke gleich. Die Arbeit jeder Herzkammer wird somit durch folgende Formel ausgedrückt:

$$A = pR + \frac{1}{2} \frac{p}{g} v^2.$$

Um also die Arbeit der linken Kammer zu bestimmen, müssen wir 1. den Blutdruck in der Aorta, 2. die Geschwindigkeit des Blutes

in der Aorta und 3. die bei jeder Systole ausgetriebene Blutmenge ermitteln. Der Blutdruck in der Aorta ist leicht zu messen; er beträgt beim Hunde annähernd 150 mm Hg. Die Geschwindigkeit des Blutstromes ist nach im nächsten Kapitel zu besprechenden Methoden bei großen Tieren zu annähernd 500 mm pro 1 Sekunde bestimmt worden.

Die Menge der bei der Systole vom linken Ventrikel ausgeworfenen Flüssigkeit zu ermitteln, ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft. Man kann nicht etwa beim toten Tiere die Kapazität der Ventrikelhöhle bestimmen; denn dieselbe wechselt je nach dem Zustande der Herzmuskulatur und nach dem Injektionsdrucke ganz außerordentlich; außerdem entleert sich ja das Herz, wie wir gesehen haben, auch bei einer kräftigen Systole durchaus nicht vollständig. Es bleibt somit nichts übrig, als die von dem Herzen bei einer bestimmten Anzahl Systolen ausgeworfenen Blutmenge direkt beim lebenden Tier zu bestimmen. Dies hat zuerst STOLNIKOW getan. STOLNIKOW leitete, nach Verschließung aller vorher oder später abgehenden Äste, das aus der linken Kammer des Tieres hervorströmende Blut durch die Arteria axillaris hindurch in ein graduiertes Glasrohr, während gleichzeitig aus einem zweiten Rohre durch die Vena jugularis dextra die ausgeworfene Blutmenge nach dem rechten Herzen zurückfloß. Bei diesen Versuchen entleerte sich das Herz jedoch gegen einen äußerst geringen peripheren Widerstand (der Blutdruck betrug nur 30—40 mm Hg), und da außerdem von den Venen aus eine reichliche Blutmenge zur Verfügung stand, so ist es einleuchtend, daß die so erhaltenen Werte als Maxima zu betrachten sind. STOLNIKOW fand als Minimum und Maximum seiner Bestimmungen das Pulsvolumen, das Körpergewicht = 1 gesetzt, gleich 0,00032 bezw. 0,00160.

Weiterhin hat TIGERSTEDT mittels einer der LUDWIGschen Stromuhr nachgebildeten Vorrichtung die aus der ungeteilten Aorta strömende Blutmenge beim Kaninchen direkt gemessen. Diese Blutmenge schwankt nicht unerheblich je nach der Schlagfolge, der Blutzufuhr und dem Widerstande in den Gefäßen. Als Mittelwert von 14 Versuchen fand TIGERSTEDT das Pulsvolumen = 0,00027 und das Sekundenvolumen = 0,00085 des Körpergewichtes, bei einer mittleren Pulsfrequenz von 193 pro Minute und einem Aortendruck zwischen 88,5 und 176 mm Hg.

Für den Menschen ist das Schlagvolumen von ZUNTZ auf ca. 60 ccm berechnet worden. Der Aortendruck mag = 150 mm Hg gesetzt werden, die Geschwindigkeit des Blutes in der Aorta = 0,5 m.

Die Arbeit, die notwendig ist, die 60 ccm gegen den Aortendruck auszutreiben, ist dann für die linke Kammer

$$60\,\text{g} \times 0{,}150\,\text{m} \times 13{,}6 = 122{,}4 \text{ Gramm-Meter.}$$

Die Arbeit, die der ausgetriebenen Blutmasse eine Geschwindigkeit von 500 cm erteilt, beträgt

$$\frac{60 \times 0{,}5^2}{2 \times 9{,}8} = 0{,}72 \text{ Gramm-Meter.}$$

Die Gesamtarbeit bei der Systole wäre also

$$122{,}4 + 0{,}72 = 123{,}12 \text{ Gramm-Meter.}$$

Man sieht, daß die Arbeit der Kammer zum weitaus größten Teil dazu benutzt wird, den Widerstand im Gefäßsystem zu überwinden, und daß nur ein ganz kleiner Teil dazu gebraucht wird, der Blutmasse die stattfindende Geschwindigkeit zu geben.

Für die Berechnung der Herzarbeit des rechten Ventrikels besitzen wir keine direkten Bestimmungen. Das Pulsvolumen der rechten Kammer muß selbstverständlich dem der linken Kammer gleich sein. Wenn wir annehmen, daß der Druck in der Arteria pulmonalis = $^1/_3$ des Aortendruckes sei, so erhalten wir für die Arbeit der rechten Kammer approximativ

$$60\,g \times 0{,}05\,m \times 13{,}6 = 40{,}8 \text{ Gramm-Meter.}$$

Das Herz unter pathologischen Bedingungen. Die Leistung des Herzens ist schon unter normalen Bedingungen eine stark wechselnde. Die Arbeit des Herzens hängt, wie aus dem Vorstehenden hervorgeht, ab 1. von der Blutmenge, die bei der Systole von dem Ventrikel herausgeworfen wird, 2. von der Geschwindigkeit, die dieser Blutmenge erteilt wird, und 3. von dem Druck, gegen den die Blutmenge in das arterielle System geworfen wird. Diese drei Faktoren wechseln schon unter normalen Verhältnissen fortwährend. Nach jeder Mahlzeit, jeder Flüssigkeitsaufnahme ist infolge der Resorption durch die Darmgefäße die Gesamt-Blutmenge vermehrt; damit wächst das Flüssigkeitsquantum, das in der Diastole in den Ventrikel einströmt, in der Systole aus ihm herausgetrieben wird. — Die Pulszahl und die Pulsform scheint zwar dem tastenden Finger unter normalen Verhältnissen ganz gleichmäßig zu sein; die graphische Methode aber zeigt, daß auch beim ganz Gesunden fortwährend kleine Schwankungen vorkommen. Diese „physiologische Arhythmie" kann 10 Proz. und mehr der Durchschnittszahl betragen. Sie wird dadurch herbeigeführt, daß dem Herzen schon in der Ruhe beständig (in den Bahnen der augmentatorischen wie depressorischen Nerven) Erregungen zufließen, die in den Nervenzentren von den verschiedensten Körperstellen aus ausgelöst werden. Durchschneidet man bei Tieren sämtliche Herznerven, so fallen alle Unregelmäßigkeiten fort; das Herz schlägt dann mit der Regelmäßigkeit einer Pendeluhr*). Stärkere Beeinflussungen der Pulszahl wie der Kontraktionsenergie werden durch Reizung der verschiedensten zentripetalen Nerven: des Herzens selbst (durch die Vagi), der Aorta (durch den Depressor), des Darmkanals (Goltzscher Klopfversuch), der Genitalien, der Haut, der Sinnesorgane hervorgerufen und treten ferner als Begleiterscheinungen der Atem-, Schling- und Brechbewegungen auf. Am längsten, seit uralten Zeiten, bekannt sind die Wirkungen psychischer Erregungen, von Schreck, Freude, Angst, Zorn. Ferner kann das Herz durch im Blute kreisende Stoffe zu gesteigerter Tätigkeit angespornt bezw. seine Tätigkeit herabgesetzt werden. Die von uns täglich aufgenommenen Genußmittel: Kaffee, Tee, Alkoholika, Nikotin, haben einen nicht zu unterschätzenden, oft genug schädlichen Einfluß auf das Herz. — Der arterielle Druck ist den mannigfaltigsten Einflüssen unterworfen und weist beständige, oft sehr hochgradige Schwankungen auf. Der arterielle Druck ist vor allem abhängig von dem Zustand der kleinsten Arterien. Diese verändern ihr Lumen einmal infolge direkter Einwirkung auf ihre Wand (Einfluß von Wärme und Kälte etc. auf die Hautgefäße) und zweitens durch Beeinflussung von den vasomotorischen Zentren aus, die durch die mannigfachsten Einflüsse — direkt (durch die Blut-

*) Vgl. Engelmann, Myogene Theorie und Innervation des Herzens, S. 251.

beschaffenheit), von höheren Gehirnteilen aus (durch die „Psyche"), reflektorisch (von den verschiedensten Gebieten aus) — in Erregung versetzt bezw. gehemmt werden können.

Das Herz vermag — vorübergehend — ganz enormen Ansprüchen an seine Leistungsfähigkeit zu genügen. Wird dem linken Ventrikel in der Diastole eine größere Menge Blut als in der Norm zugeführt, so treibt er die ganze Menge schon bei der unmittelbar nächsten Systole in das Arteriensystem hinüber. Selbst wenn (beim Hund) die zuströmende Blutmenge um das Sechsfache gesteigert wird, wirft der Ventrikel bei der Systole fast die ganze Menge aus. Es ist eine höchst merkwürdige Tatsache, daß das Herz so wechselnde Blutmengen aufnehmen kann, ohne überdehnt zu werden, ohne seine Elastizität zu verlieren. Das Herz muß demnach gewissermaßen einen wechselnden elastischen Gleichgewichtszustand annehmen können. Die Herzarbeit steigt natürlich um das Zwei-, Drei-, Vierfache, wenn das Herz bei der Systole das Zwei-, Drei-, Vierfache gegen denselben Widerstand befördert. — Die Herzarbeit steigt weiter mit der Steigerung des arteriellen Drucks; steigt der Druck in der Aorta auf das Doppelte, Dreifache, so vermag der Ventrikel ohne Zögern die doppelte, dreifache Arbeit zu leisten. — Es scheint, daß bei normalen Individuen in mittlerem Alter das Herz geradezu einer jeden Anforderung, die im Leben an es gestellt wird, gewachsen ist. Die Fälle, in denen beim Gesunden Tod durch Überanstrengung des Herzens (mit Ausschluß aller anderen Momente) beobachtet wurde, sind äußerst selten, dagegen geradezu zahllos die Fälle, in denen das Herz den exorbitantesten Anforderungen (Wettläufer, Wettschwimmer, Radfahrer, Bergsteiger etc.), ohne Schaden zu nehmen, genügte.

Das Herz besitzt also in ausgesprochenstem Maße die Fähigkeit, sich den verschiedensten Anforderungen anzupassen. Es ist dies eine wunderbare Eigenschaft, die wir nur registrieren, aber nicht erklären können; wir wissen nur, daß diese Fähigkeit eine Eigenschaft der Herzmuskelfasern — wie aller Muskelfasern — ist. Wenn wir sehen, daß das Herz einer plötzlichen Steigerung des arteriellen Druckes gegenüber mit verstärkten Kontraktionen reagiert, so wäre der Vorgang ohne weiteres verständlich, wenn wir in ihm einen Reflex annehmen könnten. Ein Reflex ist aber ausgeschlossen. Die nach Bernstein abgeschnürte Herzspitze des Frosches, die nach einer bestimmten Zeit Nervenelemente überhaupt nicht mehr enthält (s. oben S. 699), verhält sich nämlich genau wie das ganze Herz. Vor allem zeigt auch der entnervte (i. e. kuraresierte) Skelettmuskel ganz das gleiche Verhalten: er leistet — wie das Herz — auf Steigerung der Belastung (bis zu einer gewissen Grenze) eine größere Arbeit (wobei natürlich ein entsprechend größerer dissimilatorischer Akt stattfindet). Von einem Reflex ist daher nicht die Rede. Für einen reflektorischen Akt ist auch, wie v. Frey betont, gar keine Zeit vorhanden*). „Sehr häufig erfährt der Herzmuskel erst in dem Augenblick, in welchem er sich zur Systole anschickt, die Vermehrung der Widerstände; dann ist es aber zu einer reflektorischen Regulierung zu spät; der erste oder die ersten Pulse müßten danach abortiv verlaufen. Die Erfahrung bestätigt dies nicht. Vielmehr ist, unmittelbar nach Erhöhung der an das Herz herantretenden Ansprüche, die nächste Kontraktion ungewöhnlich kräftig." — Die Anpassung der Herz- (wie der Muskel-)

*) v. Frey, Physiologische Bemerkungen über die Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46, S. 398.

Leistung an die gegebene Anforderung ist eine der wunderbarsten, den Biologen immer wieder in Staunen versetzenden Tatsachen. „Das Herz ist der vollendetste Motor, den die Welt kennt. Er besorgt gleichmäßig gut die geringe Arbeit des Kreislaufes z. B. bei einem Menschen, welcher im Bett ruht, sowie eines, der die schwerste Muskelanstrengung leistet*).“

Übt nun die Vermehrung der Arbeitsleistung eine Rückwirkung auf den Herzmuskel aus? Wir wissen, daß ein Skelettmuskel, der von einem bestimmten Zeitpunkt an eine beträchtliche Mehrarbeit leistet, hypertrophiert, an Zahl wie an Durchmesser der Muskelfasern zunimmt. Auch der Herzmuskel hypertrophiert, wenn er dauernd eine stärkere Mehrarbeit zu leisten hat. Wir werden dies später bei der Besprechung der Folgen der Ventildefekte eingehend erörtern. Wie verhält sich nun der Herzmuskel, wenn ihm nicht dauernd, aber häufig beträchtliche Mehrleistungen zugemutet werden? Hier ist zunächst die **Einwirkung vermehrter Muskelarbeit** zu besprechen. Arbeitende Muskeln erhalten mehr Blut als ruhende. Wenn daher ein größerer Muskelkomplex oder gar die ganze Körpermuskulatur gesteigerte Arbeit leistet, so bedeutet dies eine erhebliche Mehrforderung an den das Blut umtreibenden Motor. Dieser Anforderung wird beim Gesunden ohne weiteres genügt. Die reichlichere Blutförderung wird teils dadurch geleistet, daß das Schlagvolumen wächst (Zuntz), teils dadurch, daß das Herz in der Zeiteinheit sich öfter kontrahiert. Über die Ursachen der Pulsbeschleunigung bei Muskelarbeit haben H. E. Hering wie Johansson eingehende Untersuchungen angestellt. Beide kommen zu dem Resultat, daß die Beschleunigung des Herzschlages bei Muskelarbeit (die „motorische Akzeleration“, wie Hering sie nennt) in erster Linie durch die Erregung des Zentrums der Akzeleratoren herbeigeführt wird. Nach Hering „ist die Steigerung der Herzfrequenz bei Muskeltätigkeit hauptsächlich an die Integrität der Beschleunigungsnerven gebunden; die Zunahme der Erregung der herzbeschleunigenden Nerven wird unterstützt durch die gleichzeitige Abnahme der Erregung herzhemmender Nerven. Letztere Abnahme wird reflektorisch durch die Atembewegungen herbeigeführt. Bei gesteigerter Muskelarbeit finden wir immer Beschleunigung und Vertiefung der Atmung; durch diese aber wird Steigerung der Frequenz der Herzschläge herbeigeführt (Aufblasung der Lunge bewirkt erhebliche Beschleunigung der Herzschläge), und zwar ist diese Steigerung an die Integrität der Herzhemmungsfasern gebunden“. Johansson findet, daß „die Pulsbeschleunigung, welche willkürliche Muskeltätigkeit begleitet, hauptsächlich auf Miterregung des Zentrums der beschleunigenden Herznerven zu beziehen ist“. Johansson hat aber auch bei gänzlich enerviertem Herzen auf Muskelarbeit eine mäßige Beschleunigung des Herzschlages auftreten sehen. „Es müssen also bei der Muskeltätigkeit auch Stoffwechselprodukte gebildet werden, die auf die eigenen Zentren des Herzens wirken.“ Auch H. E. Hering fand nach gleichzeitiger Durchschneidung der Akzeleratoren und Inhibitoren noch eine geringe „motorische Akzeleration“, die er auf dieselbe Weise zu erklären geneigt ist, wie Johansson.

Über die Einwirkung der Muskelarbeit auf den Blutdruck liegen eine ganze Anzahl Untersuchungen vor. Man sollte meinen, daß, um die Mehrleistung infolge des gesteigerten Pulsvolumens und der vermehrten Schlagfrequenz zu kompensieren, der mittlere Blutdruck sinken würde; dies wäre um so mehr verständlich, da ja bei der Muskelarbeit die

*) Krehl, Pathologische Physiologie. 3. Aufl., Leipzig 1904, S. 4.

Muskelgefäße und meist auch die Hautgefäße (wegen der Erwärmung bei der Arbeit) erweitert sind. Tatsächlich fanden denn auch ZUNTZ und HAGEMANN an Pferden bei Muskelarbeit (Gehen in einem Tretwerk) ein durchschnittliches Sinken des arteriellen Mitteldruckes um 13 mm Quecksilber. Dem gegenüber berichten aber die Beobachter am Menschen sämtlich eine mehr oder minder große Zunahme des arteriellen Druckes bei Muskelarbeit. KAUFMANN sah auch am Hunde Steigerung des Blutdruckes.

ÖRTEL*) fand nach einem Spaziergang den Blutdruck erhöht; die Rückkehr zur Norm erfolgte erst nach 3 Stunden. Die größte Steigerung fand ÖRTEL bei Bergtouren (Vermehrung des Blutdrucks um 43 mm Hg, der Pulszahl um 52 Schläge). v. MAXIMOWITSCH und RIEDER, die mittels des sinnreich konstruierten GÄRTNERschen Ergostaten arbeiteten (einer mit einer Kurbel zu drehenden Scheibe, deren Bewegung durch eine Reihe von Bremsklötzen modifiziert werden kann), sahen auf eine 3—5 Minuten währende Muskelarbeit prompte Erhöhung des Blutdrucks und Beschleunigung des Herzschlages; die Rückkehr zur Norm erfolgte bei ruhigem Verhalten des Individuums nach 20—30 Minuten. Nach den sorgfältigen Untersuchungen MASINGS hat am Menschen Muskelarbeit in der Regel Blutdrucksteigerung zur Folge, und zwar ist diese Steigerung im allgemeinen um so größer, je größer die geleistete Arbeit ist. Die Steigerung des Blutdrucks bei Muskelarbeit fällt aber um so geringer aus, je kleiner die aufgewandte Willensanstrengung ist; die Willensanstrengung ist ihrerseits um so geringer, je größer die Übung ist. Beim jungen Menschen hält sich der Blutdruck während der Dauer der Arbeit im großen und ganzen auf der einmal erreichten Höhe; beim bejahrten Menschen sinkt dagegen der Blutdruck häufig bei längerer Dauer der Arbeit: das alternde Herz vermag infolge partiellen Verlustes an kontraktiler Substanz nicht mehr die Arbeit zu leisten, der es im jugendlichen Zustand noch gewachsen ist; es wird leicht der geforderten Mehrleistung gegenüber insuffizient.

Was nun die Rückwirkung des gesteigerten Blutdrucks auf die Frequenz des Herzschlages anbetrifft, so haben wir zu unterscheiden zwischen der Wirkung auf das isolierte Herz außerhalb des Körpers und auf das in den natürlichen Kreislauf eingeschaltete, seiner nervösen Verbindungen nicht beraubte Herz. Beim isolierten, künstlich durchbluteten Herzen findet man keinen merklichen Einfluß der Druckänderung auf die Frequenz der Herzschläge. Bei normaler Zirkulation, aber Durchschneidung sämtlicher Herznerven findet man bei zunehmendem Blutdruck, falls diese Zunahme durch Kontraktion der kleinen Arterien verursacht ist, häufig eine Beschleunigung der Herzschläge; diese ist aber nur dadurch bedingt, daß durch die plötzliche Verengerung der Arteriolen dem Venensystem und damit auch dem Herzen mit einem Male eine größere Blutmenge zugeführt wird**). Wenn die Herznerven erhalten sind, so bewirkt Steigerung des arteriellen Druckes Sinken der Pulsfrequenz, Sinken des Blutdrucks Vermehrung der Pulsfrequenz. Die Ursache der Herzverlangsamung bei Blutdrucksteigerung ist Erregung des Vaguszentrums (das ja auch durch Zunahme des intrakraniellen Druckes erregt wird): bei durchschnittenen Vagis bewirkt Blutdrucksteigerung keine Frequenzvermehrung mehr.

*) ÖRTEL, Allgemeine Therapie der Kreislaufstörungen. 4. Aufl., Leipzig 1891.
**) TIGERSTEDT, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 2. Aufl., Leipzig 1902, S. 202.

Wir kommen auf unsere Frage zurück: Vermag gewohnheitsmäßige schwere Muskelarbeit zu Hypertrophie des Herzens zu führen? Da, wie wir gesehen haben, erhöhte Muskelarbeit einmal das Pulsvolumen, zweitens die Pulsfrequenz und drittens den Blutdruck steigert, also sicher die Herzarbeit stark vermehrt, so ist eine Volumzunahme, eine „Erstarkung des Herzens“*) als ganz selbstverständlich zu erwarten. Tatsächlich steigt auch bei derartigen Individuen das Herzgewicht, aber nur im Verhältnis der Vermehrung der Skelettmuskulatur. Es wäre von allergrößtem Interesse, das Verhältnis des Gewichtes des Herzens zu seiner Gesamtarbeitsleistung kennen zu lernen. Das ist natürlich nicht möglich. Wohl aber ist es möglich, das Gewicht des Herzens mit dem Körpergewicht in Parallele zu setzen. Weit richtiger wäre es natürlich, das Gewicht des Herzmuskels mit dem Gewicht der Skelettmuskulatur zu vergleichen; denn es ist klar, daß bei einem mittelstarken, fettarmen, schwer arbeitenden Mann das Herz viel mehr zu leisten hat als bei einem gleich schweren muskelschwachen, trägen, fetten Individuum. Derartige systematische Untersuchungen wären freilich recht mühsam und zeitraubend und sind deshalb bisher noch nicht ausgeführt worden. Man muß sich also vorläufig an die Beziehungen von Herzgewicht und Gesamtkörpergewicht halten. Bei der Bestimmung des Herzmuskelgewichts ist streng methodisch vorzugehen. Die lineare Ausmessung der Wanddicke, der Ventrikellänge und -breite etc. ergibt keine brauchbaren Resultate, da Dicke und Länge der Herzteile an der Leiche nach dem Kontraktionszustand der Muskulatur außerordentlich wechseln können. W. Müller hat das nicht geringe Verdienst, eine rationelle Bestimmung des Herzgewichtes angebahnt zu haben**). Er wies nach, daß das Belassen des intraperikardialen Teiles der Gefäße am Herzen bis 10 Proz. des Rohgewichts des Herzens ausmacht, und daß dieser Fehler mit dem Alter stetig zunimmt. Vor allem muß aber auf das perikardiale Fett Rücksicht genommen, bezw. dasselbe vor Bestimmung des Gewichts des eigentlichen Triebwerkzeuges, der Herzmuskulatur, entfernt werden. (Die Fetthülle des Herzens kann nach Müller bis zu 54 Proz. des Gesamtherzgewichts betragen.)

Nach Müller verfährt man in folgender Weise: Zunächst werden die großen Gefäße dicht über den Klappen abgetragen, und das Herz in toto gewogen. Dann erfolgt die sorgfältige Abpräparierung des perikardialen Fettes mit Pincette und Schere. (Es gelingt dies bei nötiger Sorgfalt bis auf ca. 8 Proz.) Die Ventrikel werden in der Ebene der Septumfläche von der Scheidewand abgeschnitten. Die Vorhöfe schneidet man vorher genau in der Atrioventrikularfurche ab. Sämtliche Teile werden einzeln gewogen und aus dem Verhältnis des Gesamtherzgewichtes (bezw. der einzelnen Herzabschnitte, z. B. des linken Ventrikels) zum Körpergewicht das Proportionalgewicht bestimmt.

W. Müller erhielt folgende Normalwerte:

(S. Tab. I u. II S. 755.)

Aus den Müllerschen Tabellen geht auf das deutlichste der Einfluß der Körpermasse auf das Herzgewicht hervor: Bei annähernd gleichaltrigen Individuen steigt mit dem Körpergewicht auch die Herzmuskelmasse.

*) Bauer in Bauer u. Bollinger, Festschrift f. Pettenkofer. München 1893.
**) W. Müller, Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg und Leipzig 1883.

I.

Körpergewicht in kg	Mittleres Alter	Absolutes Herzgewicht in g	Proportionalgewicht
1—10	13 Monate	28,9	0,00587
10—20	8 Jahre	78,0	0,00520
20—30	33 „	133,5	0,00549
30—40	51 „	193,3	0,00547
40—50	51 „	230,2	0,00510
50—60	49 „	264,3	0,00481
60—70	51 „	297,2	0,00445
70—80	59 „	323,3	0,00437
80—90	44 „	359,0	0,00428
90—100	56 „	376,3	0,00401
100—110	54 „	358,3	0,00346

II.

A. Männer.

Körpergewicht in kg	Rechter Ventrikel in g	Linker Ventrikel in g	Septum in g
30—40	40,4	75,7	54,7
40—50	47,1	84,5	63,2
50—60	55,6	103,4	73,9
60—70	61,6	120,7	84,1
70—80	66,1	131,3	90,5
B. Weiber.			
20—30	28,9	52,9	40,3
30—40	37,7	66,8	50,4
40—50	41,9	79,7	57,5
50—60	49,7	92,7	65,9
60—70	56,5	97,4	75,7

Bei Neugeborenen und Kindern bis zum fünften Lebensjahr ist ein Unterschied im Herzgewicht zwischen männlichen und weiblichen Individuen nicht zu konstatieren. Später aber ergibt sich, wie Tabelle II zeigt, eine Differenz der Werte für die einzelnen Herzabschnitte zwischen beiden Geschlechtern bei gleichem Körpergewicht derart, daß das männliche Herz durchgehends schwerer ist als das weibliche. Das kommt daher, daß die körperliche Leistung — insbesondere im reiferen Alter — beim männlichen Geschlechte im allgemeinen eine größere ist als beim weiblichen.

Von großem Interesse sind die Untersuchungen über die Beziehungen der Herzmuskulatur zur Gesamtmuskulatur bei Tieren. Schon ROBINSON hatte (1748) bei den muskelstarken, wilden Tieren einen relativ größeren Herzmuskel festgestellt als bei den muskelschwächeren, mehr oder weniger fetten, gezähmten Tieren.

Nach BERGMANN (unter BOLLINGER) haben fette, zur Mast eingepferchte Tiere (Schwein, Rind etc.) oder die der Milchproduktion dienende Kuh ein relativ kleineres Herz als frei lebende Tiere (Hund, Hase, Pferd, Reh etc.). Auch bei Tieren derselben Rasse fand sich der Unterschied der Herzmasse abhängig von der Muskelarbeit bezw. Muskelentwicklung. BERGMANN fand das Verhältnis des Herzens zum Körpergewicht:

beim Menschen — Mann	= 1 : 170	
Weib	= 1 : 183	
„ Schwein	= 1 : 220	
„ Rind	= 1 : 193	
„ „ kastriert	= 1 : 258!	
„ Hasen	= 1 : 132—140	
„ Reh	= 1 : 86	

PARROT zeigte, daß behaglich lebende Vögel ein relativ kleineres Herz haben als rasch fliegende und anhaltend singende. Er fand beim Baumfalken, Pyrol, Singdrossel ein relatives Herzgewicht, das das des Rehes noch bei weitem übertraf. Nach ihm ist nicht die Körperlänge oder die Gesamtkörpermasse ausschlaggebend für das Herzgewicht; die Herzgröße geht vielmehr der Entwicklung der Skelett- und Flugmuskulatur parallel. — In Betracht kommen ferner bei den freilebenden fettarmen Tieren die relativ große Oberfläche und die starken Temperaturschwankungen, denen die Tiere ausgesetzt sind.

Auch beim Menschen gilt, daß Individuen mit stark entwickelter Muskulatur ein größeres Herz haben als solche mit schwacher Muskulatur. Man findet daher bei ungewöhnlich muskelkräftigen Menschen, Fleischern, Schmieden, Athleten auch außerordentlich muskelstarke Herzen. Man hat deshalb bei solchen Leuten von einer „Arbeitshypertrophie“ des Herzens gesprochen. Eine Hypertrophie ist aber doch erst dann zu konstatieren, wenn das Herz auch im Verhältnis zur Gesamtmuskelmasse (bezw. zum Körpergewicht) vergrößert erscheint. Eine solche wahre Hypertrophie ist aber an gesunden Menschen, die die schwerste Muskelarbeit vollführen, nicht nachzuweisen. KREHL schreibt*): „Ich achte seit 12 Jahren auf diese Dinge und habe zahlreiche Menschen untersucht, welche jeden Tag von früh bis abends die schwerste Arbeit verrichteten — so lange sie gesund waren, fehlte jedes Anzeichen für eine abnorme Vergrößerung des Herzens. C. GERHARDT und ROMBERG machten die gleichen Erfahrungen. In der Literatur habe ich nur eine Ausnahme von den eben genannten Erfahrungen gefunden: HENSCHEN sah bei mehreren Lappländern, welche das Skilaufen sehr reichlich gepflegt hatten, Hypertrophie des ganzen Herzens oder wenigstens sicher des linken Ventrikels bei vollkommen erhaltener, ja sogar besonders hervorragender Leistungsfähigkeit des Organes.“ Herzhypertrophien sind übrigens auch an Radfahrern beobachtet worden, und sollen eine Anzahl jugendlicher Wettfahrer bei der Gestellung zum Militär wegen „Herzerweiterung“ untauglich befunden worden sein. Rennpferde sollen, anderen Pferden gegenüber, eine besonders stark entwickelte Herzmuskulatur haben, und ebenso sollen bei angestrengt arbeitenden Ziehhunden sehr muskelkräftige Herzen vorkommen. Weitere einschlägige Beobachtungen, noch mehr natürlich sorgfältige Bestimmungen nach der MÜLLERschen Methode wären von großem Interesse. Immerhin wird man jetzt schon sagen können, daß in der Regel der gesteigerten Muskelarbeit nur ein Anwachsen des Herzens im Verhältnis der Vermehrung der Gesamtmuskelmasse entspricht.

Es ist des ferneren behauptet worden, daß sich in der **Schwangerschaft** eine Hypertrophie des Herzens entwickeln könne. Daß in der Schwangerschaft die Arbeitsleistung des Herzens vermehrt ist, ist wohl anzu-

---

*) KREHL, Die Erkrankungen des Herzmuskels. In NOTHNAGELS Spezielle Pathologie und Therapie, Wien 1901, Bd. XV, I. Teil, 5. Abt., S. 84.

nehmen. Es entsteht nämlich eine Vermehrung der Gesamtblutmenge, also auch des Schlagvolumens des Herzens, die — falls nicht gleichzeitig der arterielle Druck vermindert ist — zu vermehrter Arbeitsleistung führen muß. Daß die Gesamtblutmenge bei trächtigen Tieren vermehrt ist, haben SPIEGELBERG und GSCHEIDLEN nachgewiesen. Nach HEISSLER beträgt diese Zunahme bei trächtigen Schafen fast 25 Proz. Eine Herzhypertrophie der Schwangeren ist namentlich von französischen Autoren angegeben worden. Deutsche Kliniker dagegen, wie C. GERHARDT und LÖHLEIN, fanden, daß das Herz der Schwangeren nicht stärker vergrößert ist, als der allgemeinen Zunahme der Körpermasse entspricht. Die neuesten, exakten Bestimmungen von MÜLLER und von HIRSCH ergaben sogar, daß bei der Mehrzahl der untersuchten Fälle das Herz mehr oder minder bedeutend hinter dem dem betreffenden Körpergewicht zukommenden Normalgewicht zurückbleibt — sich also ganz analog dem Herzen von Fettleibigen (s. unten) verhält.

Hochgradige Herzhypertrophie kann sich bei starken Biertrinkern entwickeln: **„Münchener Bierherz"**. Das Bestehen dieser Hypertrophie ist durch die bekannten Untersuchungen BOLLINGERS sichergestellt. Bei Schnapstrinkern findet sich Hypertrophie kaum je, bei Weintrinkern sehr selten; sie beschränkt sich auf Biertrinker und findet sich am häufigsten in Bayern, insbesondere in der Bierstadt München. Daraus ergibt sich bereits, daß nicht der Alkohol es ist, der die Herzhypertrophie herbeiführt, sondern daß als sehr wesentlich die großen Flüssigkeitsquanta, die in Form von Bier vertilgt werden, in Betracht kommen. Das Bierherz findet sich hauptsächlich bei Arbeitern, die zugleich mehr oder minder schwere Arbeit leisten. Der Münchener Arbeiter nährt sich nun sehr gut und reichlich — abgesehen von den großen, im Biere zugeführten, leicht resorbierbaren Nährstoffmengen. Der Münchener Arbeiter vertilgt nicht gerade auf ein Niedersitzen riesige Quantitäten, aber er nimmt eben sehr häufig am Tage, von früh 6 Uhr beginnend, seine „Maß" zu sich. Wenn man nun bedenkt, daß Aufnahme von 1 Liter Flüssigkeit ins Blut für einen 70 kg schweren Mann, der ca. $^1/_{14}$ des Körpergewichts = 5 Liter Blut besitzt, Vermehrung der zeitweilig umzutreibenden Blutmenge um 20 Proz. bedeutet*) und sich dies mehrmals täglich, und wiederum tagaus tagein durch Jahre hindurch wiederholt, so resultiert für das Herz eine ganz beträchtliche Mehrarbeit. v. RECKLINGHAUSEN und BOLLINGER nehmen an, daß bei der geschilderten Lebensweise eine dauernde Vergrößerung der Blutmenge, eine echte Plethora, entsteht, und diese würde natürlich — falls nicht gleichzeitig der Blutdruck entsprechend sinkt — eine dauernde Steigerung der Herzarbeit bedingen. Aber die Existenz einer dauernden Plethora ist sehr schwer direkt nachzuweisen; ja sie erscheint, wie wir in Kapitel IX sehen werden, recht unwahrscheinlich. Aber die so häufig wiederholte vorübergehende Plethora dürfte vollständig genügen, eine Volumzunahme des Herzens infolge der gesteigerten Anforderungen zu erklären. Es fragt sich nun, wie sich der arterielle Druck verhält? ob etwa die Gefäße des Splanchnicusgebietes sich entsprechend erweitern, sodaß der Druck sinkt, und das Produkt: ausgeworfene Blutmenge mal Druckhöhe konstant bleibt? Dies ist aber nicht der Fall;

*) Es ist natürlich, daß alsbald nach der Aufnahme von Flüssigkeit in das Blut auch die Ausscheidung durch die Nieren und der Übertritt von Flüssigkeit in die Gewebe beginnt, sodaß vielleicht erst nach Trinken von großen Mengen (es kommt dabei natürlich auch auf die Raschheit der Aufnahme an) wirklich ein ganzer Liter Flüssigkeit mehr im Blute kreist.

im Gegenteil ist der Blutdruck infolge Zufuhr reichlicher Mengen von Flüssigkeit, insbesondere von alkoholischen Getränken erhöht. Dies geht aus den Versuchen von MAXIMOWITSCH und RIEDER hervor. Nach diesen Autoren bewirkt Zufuhr von $^1/_2$ Liter Wasser (in 5 Minuten getrunken) nur eine geringe Steigerung des Blutdrucks (ca. 10 mm Hg); nach 40—50 Minuten war der Blutdruck wieder normal. Nach größeren Quantitäten (1—2 Liter Wasser, in 25—40 Minuten getrunken) erforderte die Rückkehr zur Norm längere Zeit (1—2 Stunden). Bier verursachte bedeutend größere Blutdrucksteigerungen als Wasser. Wurde 1 Liter Bier in 3—5 Minuten ausgetrunken, so begann nach 15—20 Minuten der Blutdruck anzusteigen; er erreichte seine größte Höhe (20—25 mm Hg über der Norm) nach 40—50 Minuten; durchschnittlich nach $1^1/_2$ Stunde war der normale Blutdruck wieder hergestellt. Nach Zufuhr von 2 Litern Bier (in 40—60 Minuten getrunken) trat die Erhebung des Blutdruckes durchschnittlich erst $^1/_2$ Stunde nach Zufuhr der letzten Quantität ein, hielt sich längere Zeit auf dieser Höhe und fiel erst nach $2—2^1/_2$ Stunden zur Norm herab. — Mit der Blutdrucksteigerung ging eine Erhöhung der Pulsfrequenz um 20—30 Schläge pro Minute einher. — Diese Versuche ergeben deutlich die beträchtliche Steigerung der Herzarbeit durch die Flüssigkeitsaufnahme. Nun kommt, wie oben bemerkt, das hypertrophische „Bierherz" insbesondere bei Leuten vor, die gleichzeitig schwer arbeiten und viel Bier trinken. Gesteigerte Muskelarbeit bedingt aber, wie wir gesehen haben, gesteigerte Anforderungen an das Herz. Dementsprechend fanden MAXIMOWITSCH und RIEDER bei Biergenuß und gleichzeitiger Muskelarbeit am Ergostaten eine sehr erhebliche Steigerung des Blutdrucks (30—60 mm Hg über die Norm) verbunden mit einer erheblichen Beschleunigung der Herzaktion. Also ist bei den biertrinkenden Arbeitern doppelter Anlaß zu Volumvergrößerung des Herzens infolge gesteigerter Arbeitsleistung vorhanden. BOLLINGER erklärt denn auch die Hypertrophie aus der Plethora und der gesteigerten Herzarbeit. — Nun haben aber ROMBERG und HIRSCH darauf aufmerksam gemacht, daß die Herzhypertrophie der Bierpotatoren, zum Teil wenigstens, sekundär, durch vorausgegangene Nephritiden, bedingt sein könne. Tatsächlich werden bei den Sektionen solcher Kranken sehr häufig Veränderungen an den Nieren gefunden. Von BOLLINGER werden dieselben als Folgen der Herzveränderung, als Ausdruck der schließlich eintretenden Erlahmung des hypertrophischen Herzens (s. später) und der dadurch hervorgerufenen Stauung, angesehen. Andere sehen aber in den Nierenveränderungen den primären Vorgang. HIRSCH schreibt*): „Auch wir haben bei Biertrinkern (in Leipzig), die schwere körperliche Arbeit geleistet hatten, enorm hypertrophische Herzen gefunden. Aber bei allen diesen Kranken bestand eine interstitielle Nephritis. Wir fanden genau ebensolche Herzhypertrophien bei Kranken, die sicher nicht Bierpotatoren waren. Nach unserem Material müssen wir also höchstens folgern, daß das Bierpotatorium die Entwicklung einer interstitiellen Nephritis begünstigt, und daß diese dann — wie gewöhnlich — zur Hypertrophie führt." Einen weniger ablehnenden Standpunkt nimmt KREHL ein, der sich folgendermaßen äußert**): „Ich selbst kenne diese Herzveränderung bei Bauern, Arbeitern und Studenten, die reichlich Bier tranken und viel körperlich arbeiteten oder fochten. (Von diesen machte

*) HIRSCH, Über die Beziehungen zwischen dem Herzmuskel und der Körpermuskulatur. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 64, S. 629.
**) KREHL, Pathologische Physiologie. 3. Aufl., S. 42.

ein Teil entschieden keinen „vollblütigen" Eindruck.) Daß bei ihnen die Herzaffektion mit dem Biertrinken und den starken Muskelbewegungen zusammenhing, ist uns sehr wahrscheinlich; wir hatten sogar zuweilen den Eindruck, daß Symptome der Hypertrophie der Herzmuskulatur bei veränderter Lebensweise zurückgingen." Es bleiben also sicher wohl auch nach Abzug der Patienten mit Nierenveränderungen noch eine ganze Anzahl Fälle von „Bierherz" übrig, in denen die Hypertrophie allein auf die gewohnheitsmäßige massenhafte Bieraufnahme (mit gleichzeitiger schwerer Muskelarbeit, in einzelnen Fällen wohl auch ohne dieselbe) zurückzuführen ist.

Das Herz wird hypertrophieren, wenn seiner Entleerung Hindernisse entgegengesetzt werden. Ein gewissermaßen äußeres Hindernis für die Herzkontraktion ist die Verwachsung der beiden Perikardblätter miteinander und mit der Thoraxwand. Tatsächlich findet sich zuweilen im Gefolge von Mediastinoperikarditis Herzhypertrophie (und zwar Hypertrophie beider Ventrikel).

Einen Widerstand gegen die Entleerung bietet natürlich eine abnorme Enge der Aorta. Daher findet sich Hypertrophie (des linken Ventrikels) in den seltenen Fällen von angeborener Enge der Aorta.

In der Begleitung von Aortenaneurysmen finden sich häufig Hypertrophien des linken Ventrikels. Es ist selbstverständlich, daß eine spindel- oder sackförmige Erweiterung der Aorta kein Hindernis für die Herzentleerung bedeuten kann. Tatsächlich gibt es auch Aneurysmen ohne Vergrößerung des Herzens. Es ist also nicht das Bestehen der Erweiterung der Aorta, die zur Herzhypertrophie führt, sondern entweder eine durch ein Aneurysma der Aorta adscendens verursachte Aorteninsuffizienz oder die das Aortenaneurysma so häufig begleitende Arteriosklerose.

Arteriosklerose ist eine häufige Ursache der Hypertrophie des linken Ventrikels. Die arteriosklerotische Veränderung der Gefäßwand vermehrt einerseits den Widerstand gegen Dehnung und setzt anderseits die Elastizität herab. Für die Beförderung des Blutstromes spielt aber, wie wir eingangs sahen, die Elastizität der Gefäßwände eine wichtige Rolle. Fällt dieser Hilfsmechanismus fort, so hat der Herzmuskel eine größere Arbeit zu leisten. In den verengten Arterien erfährt das Blut einen erhöhten Widerstand; auch können natürlich Veränderungen der Intima die Reibung des Blutes beeinflussen. Sobald die Arteriosklerose eine größere Ausdehnung erreicht, bedeutet dies eine erhebliche Vermehrung des arteriellen Widerstandes; diese aber führt zu Vermehrung der Herzarbeit und diese wiederum zu Hypertrophie der stärker arbeitenden Herzabteilung, also des linken Ventrikels. Es wird offenbar darauf ankommen, welche bezw. wie große Abteilungen des arteriellen Gefäßbezirkes von der Veränderung ergriffen sind. Hierüber hat unter ROMBERGS Leitung HASENFELD sehr sorgfältige Untersuchungen angestellt. Er kam zu dem Resultat, daß die Arteriosklerose nur dann zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels führe, wenn die Splanchnicusarterien oder die Aorta oberhalb des Zwerchfells hochgradig erkrankt sind. Arteriosklerose der anderen Gefäßgebiete scheint diesen Einfluß nicht zu haben. Daß Arteriosklerose der Splanchnicusgefäße zu Hypertrophie des linken Ventrikels führt, ist ja durchaus verständlich; ist doch das Splanchnicusgebiet weitaus das größte Gefäßgebiet und das Verhalten der vom Splanchnicus versorgten Gefäße maßgebend für die Höhe des Aortendruckes. Immerhin war nach HASENFELD auch bei hochgradiger

Sklerose der Splanchnicusgefäße die Hypertrophie des linken Ventrikels durchaus nicht bedeutend (in reinen Fällen, in denen Nephritis, die sich ja so gern zur Arteriosklerose hinzugesellt, nicht bestand). Nach HASENFELD und ROMBERG gibt es weiterhin Fälle, bei denen die Splanchnicusgefäße normal, die Aorta adscendens und thoracica aber hochgradig sklerotisch sind, und wo Hypertrophie des linken Ventrikels besteht. Die Veränderung wirkt dann offenbar analog der „angeborenen Enge der Aorta". Solche Fälle sind aber im Vergleich zu der Häufigkeit der Arteriosklerose sehr seltene Vorkommnisse.

Eine der häufigsten Ursachen der Herzhypertrophie ist die **Nierenentzündung.** Die Tatsache der Verknüpfung von Herzhypertrophie und Nierenveränderungen ist über allen Zweifel erhaben; eine befriedigende Erklärung aber dieses Zusammenhanges zu geben, ist bis zum heutigen Tage trotz aller hierauf gerichteter Mühe noch nicht gelungen. Es ist durchaus noch nicht ganz sicher nachgewiesen, daß die Entzündung der Nieren tatsächlich die Ursache der Hypertrophie des Herzens ist; möglich bleibt, daß beides die Koeffekte einer gemeinsamen Ursache sind. Tatsache ist nur, daß sehr häufig auf eine Nierenentzündung eine Herzhypertrophie folgt; und daher ist es wohl sicher, daß zwischen beiden irgend ein Zusammenhang besteht.

Zunächst fragen wir: Bei welchen Formen von Nierenveränderung finden wir Herzhypertrophie? Die Antwort lautet: Bei den Nierenentzündungen. Unter diesen ist es wiederum hauptsächlich die chronische indurierende Nephritis, die BRIGHTsche Krankheit, die besonders regelmäßig Herzhypertrophie im Gefolge hat. Wir finden letztere aber auch bei akuter Nephritis, bei der „idiopathischen" großen weißen Niere, wie bei Nephritis nach Scharlach. Dagegen fehlt die Herzhypertrophie meist bei denjenigen Formen von parenchymatöser Nephritis, die als parenchymatöse Degeneration beginnen (vgl. Kap. IV, S. 245): also bei toxischer Schädigung der Nierenepithelien durch metallische Gifte, Arsen, Phosphor, Diphtherietoxin. Niemals tritt Herzhypertrophie bei Amyloidniere ein*). Bei doppelseitiger Hydronephrose findet sich in der Mehrzahl der Fälle keine Vergrößerung des Herzens; in einzelnen gut beglaubigten Fällen wurde aber nach COHNHEIM auch hier Herzhypertrophie beobachtet. Zu betonen ist, daß auf Herausnahme einer Niere, auf die bekanntlich alsbald eine kompensatorische Vergrößerung der anderen Niere erfolgt, eine Hypertrophie des Herzens nicht zu konstatieren ist. — Es führen also durchaus nicht alle Nierenerkrankungen zu Herzhypertrophie. Diejenigen Nierenveränderungen, die sekundär zu anderen Erkrankungen hinzutreten, lassen jeden Einfluß auf den Kreislauf vermissen. Nur die „primäre" Nephritis führt zu Herzhypertrophie. Aber die primäre Nephritis kann sehr mannigfache Ursachen haben und kann in sehr verschiedenen Formen auftreten. Man kann sagen, diejenigen Nephritiden bedingen eine Hypertrophie des Herzens, die zu einer Steigerung des arteriellen Druckes führen. Es wäre also darauf zu achten, welche Formen der Nephritis Drucksteigerungen zur Folge haben. Diese Frage wäre auch dem Experiment zugänglich; es müßten methodische Druckmessungen nach experimentell erzeugten Nephritiden

*) Daß bei Amyloidniere die Herzhypertrophie fehlt, erklärte COHNHEIM daraus, daß es bei Amyloid „sich immer um Individuen handelt, die einer chronischen Kachexie — Tuberkulose, Syphilis, Knochenkaries oder ähnliches — verfallen sind, bei denen deshalb die eine der Bedingungen fehlt, welche zu der Erzeugung einer hohen arteriellen Spannung und Entwicklung der Herzhypertrophie unerläßlich ist".

verschiedener Art angestellt werden. Freilich ist es schwer, beim Tier eine länger dauernde Nephritis zu erzeugen: die experimentell hervorgerufene „toxische" Nephritis führt entweder zum Tode oder heilt bald ab. Vielleicht dürfte man in der Weise zum Ziele kommen, daß man erst durch ein heftigeres nierenschädigendes Gift eine akute Nephritis erzeugt und dann durch weitere Zufuhr mäßig reizender, für den Gesamtorganismus unschädlicher Stoffe (kleine Mengen Acria, Alkohol oder ähnliches) das Ausheilen der Nephritis verhindert.

Die arterielle Drucksteigerung ist dasjenige Moment des Symptomenkomplexes, von dem wir ausgehen müssen. Sie ist das erste, was sich nachweisen läßt: schon 48 Stunden nach Beginn einer akuten Nephritis war in einem Falle der Blutdruck um 50 mm Quecksilber gestiegen. Aus der Drucksteigerung erklärt sich ohne weiteres die Hypertrophie des Herzens; denn ein gegen einen beständig erhöhten Druck ankämpfender Ventrikel muß natürlich hypertrophieren. Nun könnte man umgekehrt annehmen, daß die arterielle Drucksteigerung sekundär, von einer vermehrten Arbeit des Herzens, bedingt sei. Man hat ausgeführt, daß durch die Veränderungen der Niere die Flüssigkeitsausfuhr aus dem Körper — zunächst natürlich aus dem Blut — beeinträchtigt sei, daß eine Plethora entstehe, und daß dadurch das Schlagvolumen und damit die Arbeit des Herzens gesteigert sei. Es ist dies die Erklärung, die Bamberger als die natürlichste erschien. Nach ihm ist das einzige ursächliche Moment für die Herzhypertrophie gegeben „in der durch verringerte Wasserausscheidung durch die Nieren bedingten absoluten Vermehrung der Blutmasse und der dadurch geforderten größeren Arbeitsleistung des Herzens". Diese Erklärung ist aber hinfällig: denn Vermehrung des Schlagvolumens führt gar nicht zu arterieller Drucksteigerung; nach den berühmten Versuchen von Cohnheim und Lichtheim vermag selbst die exorbitanteste hydrämische Plethora den Blutdruck nur ganz vorübergehend zu beeinflussen. — Die Herzarbeit wäre auch vermehrt, wenn das Herz — bei gleichbleibender diastolischer Füllung — sich in der Zeiteinheit häufiger entleerte. Aber es besteht bei akuter wie bei chronischer Nephritis gar keine Steigerung der Pulsfrequenz, und dann vermag vermehrte Pulsfrequenz so wenig wie vermehrtes Schlagvolumen zu erheblicherer Steigerung des arteriellen Druckes zu führen.

Das Bestehen der Drucksteigerung im Gefolge der Nephritis — vor der Entwicklung der Herzhypertropie — ist über jeden Zweifel erhaben. Wie kommt nun die arterielle Drucksteigerung zustande? Da haben wir zur Erklärung zunächst die berühmte Traube-Cohnheimsche Theorie. Dieselbe besagt: Durch die entzündlichen Veränderungen der Nierengefäße erfährt der Blutstrom in denselben einen Widerstand; dieser vermehrte Widerstand äußert sich in einer Steigerung des Aortendruckes. Traube sagt: „Der Brightsche Granularschwund, indem er mit Verlust einer mehr oder weniger großen Summe von sezernierender Substanz und von Gefäßen der Niere verbunden ist, muß notwendig die Spannung und den Seitendruck im Aortensystem erhöhen und dadurch die exzentrische Hypertropie des linken Herzventrikels herbeiführen." Gegen die Traubesche Hypothese ist aber sofort der Einwand zu machen, daß, wenn in irgend einem Stromgebiet die Widerstände wachsen, einfach weniger Blut durch dasselbe hindurchfließt, und daß die Verengerung in einem Stromgebiet sofort durch Erweiterung in einem anderen ausgeglichen wird. Cohnheim hat diesem Einwand mit glänzender Dialektik

zu begegnen gesucht. COHNHEIM führt aus*): „Ein abnormer, irgendwo ins Arteriensystem eingeschalteter Widerstand erhöht dann den Blutdruck nicht, wenn entweder mit der Widerstandszunahme in einem Gefäßgebiet eine entsprechend große Widerstandsabnahme in einem anderen Hand in Hand geht, oder, wo ein solcher kompensatorischer Ausgleich nicht zustande kommt, ein gewisses Quantum überschüssig gewordenes Blut aus dem Kreislauf entfernt wird. Erstere, die kompensatorische Hyperämie, erfolgt zwar bei lokaler Anämie einer Niere sicher in der zweiten; wenn aber beide Nieren Sitz dauernder lokaler Anämie sind, so fehlt ein Organ, welches dann dauernd hyperämisch werden könnte; auf der anderen Seite würde unter diesen Umständen nur dann ein Teil des Blutes „überschüssig", wenn um so viel weniger Blut in die Nieren träte, als der Größe des abnormen beiderseitigen Widerstandes entspricht. Dies ist offenbar der Punkt, auf den alles ankommt; wenn in die Nieren mit verkleinerter oder behinderter Strombahn wirklich um so viel weniger Blut eintritt, dann kann nun und nimmermehr eine Steigerung des allgemeinen Arteriendrucks von Bedeutung resultieren; bleibt indes trotz letzterer die Menge des den Nieren zuströmenden Blutes unverändert, so kann die Druckerhöhung ebensowenig ausbleiben. — Niemand zweifelt daran, daß bei lebhafter Harnabsonderung auch viel Blut durch die Nieren strömt, daß mithin auch ihre kleinen Arterien sich hierbei erweitern müssen. Der Kontraktionsgrad der kleinen Nierengefäße hängt ab von dem Gehalt des Blutes an harnfähigen Stoffen. Mittels des Nierenplethysmographen haben CH. ROY und ICH den exakten Nachweis führen können, daß auf die Einführung von wäßrigen Kochsalz- oder Harnstofflösungen ins Blut, und zwar in so geringen Dosen, daß dadurch der allgemeine arterielle Blutdruck in keiner Weise beeinflußt wird, eine bedeutende Zunahme des Nierenvolumens, d. h. eine Erweiterung der arteriellen Bahnen in der Niere erfolgt. Es wird also, gleichviel ob in den Glomerulis resp. erst hinter denselben der Blutstrom erschwert ist oder nicht, die Weite der kleinen Renalarterien, und damit die Menge des in die Nieren einströmenden Blutes, die gleiche bleiben, sofern der Gehalt des Blutes an harnfähigen Stoffen sich nicht ändert. Hiernach erscheint die Zunahme der arteriellen Spannung als die notwendige Folge der hinter den kleinen Arterien in die Nierenzirkulation eingeschalteten abnormen Widerstände. Das Hauptgewicht legen wir auf das Mißverhältnis zwischen der unveränderten Zufuhr des Blutes zu und den abnormen Widerständen in den Nieren."

Kurz gefaßt, lauten also COHNHEIMS Argumente folgendermaßen: In der entzündeten Niere sind Strömungshindernisse vorhanden; trotzdem fließt nicht weniger Blut in die Niere, weil die kleinsten Arterien durch die harnfähigen Stoffe offengehalten werden. Aber wenn wir dies auch zugeben, so ist doch das Hemmnis damit nur weiter zurück verlegt (in die Kapillaren hinter die kleinsten Arterien); das Stromhindernis für das ganze Organ bleibt das gleiche, und es ist nicht abzusehen, warum nicht das überschüssige Blut in ein kollaterales, leichter durchgängiges Stromgebiet abfließen sollte. Nun schreibt COHNHEIM: „Bei Anämie einer Niere erfolgt zwar kompensatorische Hyperämie in der zweiten; wenn aber beide Nieren dauernd anämisch seien, so fehle ein Organ, welches dauernd hyperämisch werden könne." Es ist doch aber nicht nur das

*) COHNHEIM, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. 2. Aufl., Berlin 1882, Bd. II, S. 357 f.

gesund bleibende Nierengewebe bezw. die zweite Niere zum Ausweichen da, sondern das ganze übrige Splanchnicusgebiet bezw. das gesamte Körpergebiet. Über die Größe des Hemmnisses des Nierenblutstromes bei chronischer Entzündung des Organes können wir uns keine Vorstellung machen. Die Blutdrucksteigerung stellt sich nicht nur bei der chronisch-interstitiellen Nephritis ein, sondern auch bei ganz akuten — auch „parenchymatösen" — Nephritiden, wo von einem Zugrundegehen von Gefäßen durchaus nicht die Rede ist. Umgekehrt fehlt, wie wir oben gesehen haben, die Hypertrophie häufig bei der Atrophie der Nieren durch Hydronephrose, wo doch sicher Gefäße in großer Zahl zugrunde gehen.

Müssen wir somit die TRAUBE-COHNHEIMsche Hypothese ablehnen, so können wir leider durchaus nichts besseres an ihre Stelle setzen. Es fragt sich: Ist der Druck sowohl im großen wie im kleinen Kreislauf gesteigert? — oder, da wir den Druck im kleinen Kreislauf ja am Lebenden nicht messen können, betrifft die Hypertrophie gleichmäßig den linken wie den rechten Ventrikel? Es ist dies eine sehr wichtige Frage, auf die künftige Untersuchungen wohl eine sichere Antwort geben werden. Bis jetzt liegt erst eine kleine Zahl exakter Beobachtungen vor. ROMBERG, HASENFELD und HIRSCH untersuchten nach der MÜLLERschen Methode das absolute und relative Gewicht der verschiedenen Herzabschnitte. Sie fanden, daß bei 14 Fällen von chronischer Nephritis sämtliche Abschnitte des Herzens: beide Vorhöfe, rechter und linker Ventrikel hypertrophisch waren; an der linken Kammer war allerdings die Hypertrophie immer relativ am stärksten. Nach KREHL stimmen die klinischen Beobachtungen sehr wohl mit der Annahme einer Hypertrophie des rechten Ventrikels überein, da sehr häufig nicht nur der zweite Aorten-, sondern auch der zweite Pulmonalton akzentuiert und klingend sei. Früher wurde die Hypertrophie des rechten Ventrikels einfach von der des linken abgeleitet. Man glaubte, daß entweder die vermehrte Füllung der Kranzgefäße oder die innige Verbindung von linkem und rechtem Ventrikel die Ursache des Mithypertrophierens sei*). Erhöhte Speisung der Kranzarterien kann aber weder den linken noch den rechten Ventrikel hypertrophisch machen, da ja das Wachstum eines Muskels nicht durch die Stärke der Blutzufuhr, sondern durch seine Arbeitsleistung bedingt ist. Ebensowenig müssen die Fasern des rechten Ventrikels gleichzeitig mit jenen des linken hypertrophieren, weil die anatomische Struktur das erfordere. Vielmehr ist durch reichliche anatomische und physiologische Erfahrungen die weitgehende Unabhängigkeit beider Herzkammern von einander erwiesen. KREHL ist geneigt, aus dem gleichzeitigen Bestehen von Hypertrophie des linken und rechten Ventrikels anzunehmen, daß arterielle Drucksteigerung infolge von Nephritis im großen wie im kleinen Kreislauf bestehe. Um diese Annahme zu sichern, ist notwendig, daß nachgewiesen werde, daß die Hypertrophie des rechten Ventrikels gleichzeitig mit der des linken entstehe. Es bleibt nämlich immer noch die Annahme, daß die Hypertrophie des rechten Ventrikels sich erst ausbilde, nachdem Insuffizienz des linken Ventrikels eingetreten sei (s. weiter unten). Bei der Hypertrophie nach Nierenentzündung wie bei der Hypertrophie bei Herzfehlern tritt über kurz oder lang Nachlassen der Kraft des linken Ventrikels ein; daß infolge der hierdurch sich entwickelnden Stauung im Lungenkreislauf Hypertrophie

*) Vgl. KREHL, Pathologische Physiologie. 3. Aufl., S. 36 und 2. Aufl., S. 35.

des rechten Ventrikels eintreten kann, ist selbstverständlich. Aus dieser Auffassung heraus würde es sich auch erklären, daß nicht bloß am linken und rechten Ventrikel, sondern auch am linken und rechten Vorhof Hypertrophie der Muskulatur beobachtet worden ist; ferner würde damit übereinstimmen, daß unter allen Herzabteilungen absolut wie relativ der linke Ventrikel am stärksten vergrößert ist. Es müßte aber nachgewiesen werden, daß zuerst nur der linke Ventrikel (konzentrische) Hypertrophie zeige. und daß erst nach dem Auftreten von Dilatation und Schwäche des linken Ventrikels auch das übrige Herz zu hypertrophieren beginne.

Eine Vermehrung der Widerstände im großen wie im kleinen Kreislauf wäre gegeben, wenn die innere Reibung des Blutes bei Nephritis zunähme. Daß im Beginn einer Nephritis die Viskosität des Blutes vermehrt sei, erschien durchaus nicht unwahrscheinlich. Es war also von höchstem Interesse. daß Bestimmungen der inneren Reibung am genuinen Blut von Nierenkranken angestellt würden. Solche Bestimmungen sind mit einer sehr exakten Methode von Hirsch und Beck ausgeführt worden. Sie haben aber ein durchaus negatives Resultat ergeben: die Viskosität des Blutes ist bei Nephritis nicht erhöht.

Was könnte sonst die Ursache der Erhöhung des arteriellen Druckes sein? Die Erhöhung tritt sehr bald ein (schon 48 Stunden nach Beginn der Nephritis — s. oben); sie kann durch Jahre hindurch anhalten. Handelt es sich hierbei um eine Funktionsänderung der Muskelwand der Arterien? um eine andauernde tonische Kontraktur? Es ist von vornherein nicht wahrscheinlich, daß ein solcher Gefäßkrampf durch Jahre hindurch bestehen sollte. Wodurch könnte er hervorgerufen sein? Durch einen Reflexvorgang von der Niere aus? Von solchen Dauerreflexen wissen wir nichts. Oder er könnte bedingt sein durch „toxische" Einwirkung von Stoffwechselprodukten, die wegen der Erkrankung der Niere nicht ausgeschieden werden können. Wenn wir z. B. annähmen, daß die Nebennieren dauernd eine blutdrucksteigernde Substanz in den Kreislauf übertreten lassen, die normalerweise von den Nieren ausgeschieden werde, und daß bei Nierenentzündung eine Retention dieser Substanz im Blute stattfinde, so wäre die dauernde Blutdrucksteigerung und mit ihr die Hypertrophie des Herzens erklärt. Aber das ist eine ganz vage Hypothese! Ebenso vage ist die Annahme, daß etwa in der entzündeten Niere Stoffe gebildet werden, die auf das vasomotorische Zentrum oder auf die peripheren Gefäße erregend wirken. All dieses hat sehr wenig Wahrscheinliches, und das Unwahrscheinlichste ist, wie bemerkt, daß eine solche Erregung durch Jahre und Jahrzehnte ohne Eintreten von Ermüdung bestehen sollte.

Eine Hypothese zur Erklärung der arteriellen Drucksteigerung bei Nephritis bleibt noch übrig, nämlich die, daß die Körpergefäße bei Nierenentzündung nicht funktionell, sondern anatomisch verändert seien. Diese Veränderungen sollen entzündlicher Natur sein. Sie wären von der Nierenentzündung abhängig oder, was wahrscheinlicher, ihr koordiniert. Tatsächlich weisen bestimmte Erscheinungen darauf hin, daß — bei gewissen Formen von Nephritis wenigstens — auch die Gefäße in Mitleidenschaft gezogen sind. So sind die Hautödeme bei Scharlachnephritis dadurch bedingt, daß die Gefäße der Haut durchlässiger geworden sind, und zwar von vornherein, unter der Einwirkung der Noxe, die eben gleichzeitig Entzündung der Nieren und Veränderungen der Hautgefäße setzt — nicht etwa unter dem Einfluß einer sich ausbildenden Hydrämie (vgl. Kap. IX, „Ödem"). Es ist im vorstehenden darauf

hingewiesen worden, daß nicht jede Nierenveränderung, ja nicht einmal jede Nephritis zu Herzhypertrophie führt. Es tun dies nur gewisse Formen von Nierenentzündung; an diesen muß also etwas besonderes sein, und dies könnte sehr gut eine gleichzeitige entzündliche Alteration der Gefäßwände sein. GULL und SUTTON haben bei der BRIGHTschen Krankheit das gleichzeitige Bestehen einer „Arteriocapillaryfibrosis", einer Verdickung der Wand der feinsten Gefäße mit Verengerung ihres Lumens, beschrieben*). Mit der Schrumpfniere ist nicht selten wirkliche Arteriosklerose verbunden. Auch Hypertrophie der Muscularis ist an zahlreichen kleinen Arterien, besonders wiederum in Begleitung der Schrumpfniere, gesehen worden. Die Hypertrophie der Muskulatur der kleinen Arterien kann aber ebensogut die Folge wie die Ursache des erhöhten Blutdrucks sein. Zudem sind alle diese Befunde nicht konstant; sie sind es nicht einmal bei der Schrumpfniere und fehlen trotz des Bestehens von Herzveränderungen recht häufig bei der einfachen Nephritis. So ansprechend also die Hypothese von dem gleichzeitigen Bestehen von Gefäßveränderungen und Nephritis ist, weil durch dieselbe zwanglos die Hindernisse der arteriellen Strombahn und damit die Ursache der Herzhypertrophie erklärt werden, so fehlen doch bis zur Stunde die genügenden tatsächlichen Unterlagen. Von großer Wichtigkeit erscheint der im v. RECKLINGHAUSENschen Institut von SOTNITSCHEWSKY gelieferte Nachweis, daß tatsächlich bei einer Reihe von Nephritiden zweifellos echte entzündliche Veränderungen an den Gefäßen vorhanden sind. Es werden aber sicher noch eine große Anzahl sorgfältiger Beobachtungen an möglichst unkomplizierten Fällen notwendig sein, ehe man zu einem abschließenden Urteil gelangen wird.

Im vorstehenden haben wir die Momente besprochen, die zu einer Vermehrung der Widerstände hauptsächlich im großen Kreislauf führen. Vermehrung der **Widerstände im kleinen Kreislauf** muß natürlich auf den rechten Ventrikel zurückwirken und bei längerem Bestehen zu Hypertrophie dieses Herzabschnittes führen. Erhöhung der Widerstände im Lungenkreislauf muß resultieren bei plötzlich eintretender Schwäche des linken Ventrikels — wenn dieser nicht mehr imstande ist, das ihm überkommene Lungenvenenblut rasch weiter zu befördern. Wie die Stauung vom linken Herzen her muß jede Behinderung des Blutstromes in der Lunge selbst wirken. Verengerung einzelner Gebiete des Lungengefäßgebietes dürfte kaum eine erheblichere Wirkung haben. Aus den Untersuchungen LICHTHEIMS wissen wir ja, daß, selbst wenn zwei Drittel der Lungengefäßbahn verlegt sind, doch annähernd die gleichen Blutmengen die Lunge durchfließen wie unter normalen Verhältnissen. Also: bei Verengerung oder Verstopfung eines Gefäßbezirkes erweitert sich sofort entsprechend der übrige Gefäßquerschnitt. Es muß also schon eine sehr beträchtliche Verengerung bezw. Schwund der Lungengefäße statthaben, wenn eine Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis resultieren soll. Drucksteigerung in der Pulmonalis vermehrt die Arbeitsleistung des rechten Ventrikels, und infolge der gesteigerten Arbeitsleistung hypertrophiert dieser Herzteil. Solche Verhältnisse treten ein bei Lungenemphysem, bei gewissen chronischen Pneumonien, bei Lungenschrumpfungen aus verschiedenen Ursachen, bei Verkleinerung des Thoraxbinnenraumes durch Verbiegungen der Wirbelsäule. Hart-

*) Vgl. KREHL, a. a. O., S. 38.

näckige Bronchialkatarrhe sollen zuweilen bei Kindern Hypertrophie des rechten Ventrikels herbeiführen können. Hierbei dürften weniger die Gewebsveränderungen als der durch den häufigen Husten gesteigerte intrathorakale Druck die Ursache der Erschwerung der Lungenzirkulation abgeben. Auch ausgedehnte Obliterationen der Pleurablätter können zu Hypertrophie der rechten Kammer führen*). Das dürfte daher kommen, daß durch die Verwachsungen die Rippenatmung schwer beeinträchtigt ist. Damit fällt aber ein Moment weg, welches den Einstrom des Blutes in die Lunge wesentlich erleichtert. Dies bedeutet aber erhöhten Widerstand für die rechte Kammer.

Dyspnoe bezw. Asphyxie führen bekanntlich zu hochgradiger Steigerung des arteriellen Blutdrucks. Es fragt sich, ob Dyspnoe nicht auch bei geringerer Intensität, aber längerem Bestand zu einer dauernden Steigerung des arteriellen Druckes und daher auch zu einer Hypertrophie des Herzens führen könne. Durch Hensen ist erwiesen, daß bei chronisch Dyspnoischen durch die Dyspnoe der arterielle Druck erhöht sein kann. Der Annahme einer Rückwirkung auf das Herz steht somit nichts im Wege**).

Es drängen sich noch eine ganze Anzahl theoretischer Fragen über die Möglichkeit der Entstehung von Herzhypertrophien auf. Bei der Besprechung der Herzhypertrophie der Bierpotatoren hatten wir bereits die Frage der Beziehung von Plethora und Herzarbeit berührt. Freilich müßte zuerst festgestellt werden, ob es eine wahre dauernde Plethora gibt. Falls sie sicher festgestellt wäre, müßte ermittelt werden, ob Kompensationsvorrichtungen bestehen, die die durch das vergrößerte Schlagvolumen bedingte Steigerung der Herzarbeit ausgleichen; findet ein solcher Ausgleich nicht statt, so müßte eine Herzhypertrophie resultieren.

Bei gleichbleibendem Blutvolumen wäre eine Hypertrophie des Herzens zu erwarten, wenn die innere Reibung des Blutes vermehrt wäre. Eine solche Vermehrung dürfte sehr selten sein; sie fehlt insbesondere, wie wir gesehen haben, bei Nierenentzündung. Sicher vorhanden ist sie bei Hyperglobulie. Eine übermäßige Vermehrung der roten Blutkörperchen ist in seltenen Fällen nachgewiesen worden; sie findet sich insbesondere bei Fällen von angeborenen Herzfehlern. Sie muß auf die Arbeit des Herzens stark vermehrend einwirken.

Dauernde Vermehrung der Pulsfrequenz muß, wenn das Schlagvolumen nicht sinkt oder der Blutdruck nicht (durch Gefäßerweiterung) heruntergeht, zu Vermehrung der Arbeit und damit zu Hypertrophie des Herzens führen. Dauernd oder wenigstens häufig beschleunigten Herzschlag finden wir bei nervösen Leuten, bei Onanisten, bei Kranken mit Morbus Basedowii***). Möglicherweise stellen sich bei nervösen Leuten auch vasomotorische Erregungszustände ein; tatsächlich ist von Hochhaus und von Hensen bei solchen Kranken der arterielle Druck manchmal erhöht gefunden worden. Viele der Kranken klagen über Herzklopfen, und man hat den Eindruck, daß bei ihnen neben der Beschleunigung auch eine Verstärkung der Herzaktion vorhanden ist. Es würden also dann vom Nervensystem positiv-chronotrope wie inotrope Einflüsse auf das Herz ausgehen. Beide Momente müßten, da sie die Arbeit des

*) Vgl. Krehl, a. a. O., S. 29.
**) Krehl, a. a. O., S. 31.
***) Krehl, a. a. O., S. 32.

Herzens erhöhen, eine Hypertrophie desselben zur Folge haben, vorausgesetzt, daß sie häufig und lange genug einwirken. — Bei Morbus Basedowii kommen tatsächlich nicht selten starke Hypertrophien beider Kammern vor. Freilich ist es nicht sicher, ob es sich bei dieser Krankheit nicht vielmehr um eine toxische als um neurogene Beeinflussung der Herzaktion handelt. In den anderen Fällen sind diese Hypertrophien des Herzens — wenn sie überhaupt vorkommen — immer nur sehr gering. Das ist ein Zeichen dafür, daß die Ursache der gesteigerten Herzarbeit, hier also die größere Zahl der Systolen, immer nur kürzere Zeit anhält. — Nach dem übermäßigen Rauchen von Zigarren, insbesondere von sogenannten Importen, sowie von kurzen französischen Pfeifen soll Herzhypertrophie vorkommen. Indessen sind diese Beobachtungen viel zu unsicher, als daß man daran gehen könnte, die Erscheinung näher zu analysieren.

Wir sehen, es sind noch eine ganze Anzahl Fragen zu lösen, von denen übrigens einige (Einfluß der Hyperglobulie, der Pulsbeschleunigung) recht gut dem Experiment zugänglich wären.

Wir haben bisher die „Herzhypertrophien aus extrakardialen Ursachen“, die sogenannten idiopathischen Herzhypertrophien, besprochen. Die weitaus häufigste Ursache der Herzhypertrophie aber bilden **Veränderungen an den Herzventilen.** Sie führen deshalb so rasch und sicher zu Vergrößerung des Herzens, weil durch ihr Bestehen bei jedem einzelnen Herzschlag eine größere Arbeit eines oder mehrerer Herzabschnitte erfordert wird. Die Veränderungen an den Herzventilen, die sogenannten **Klappenfehler,** bedingen entweder eine Verengerung, Stenose, oder einen mangelhaften Abschluß, Insuffizienz, der betreffenden Ventilöffnung. Ursachen der Klappenfehler sind im allgemeinen gewebliche Veränderungen an den Herzventilen. Aber auch bei anatomischer Intaktheit der Herzklappen kann Schlußunfähigkeit der Ventile vorhanden sein, wenn die Muskeln, denen das „Stellen“ der Klappen obliegt, ihre Funktion nicht oder nicht ausreichend erfüllen: sogenannte muskuläre Insuffizienzen. Dieselben sind nach Krehl wesentlich häufiger, als bisher angenommen wurde**). „Sie finden sich naturgemäß in erster Linie dann, wenn das Myokard schwer erkrankt ist, sind also sehr oft eine Begleiterscheinung der Myokarditis und können besonders in chronischen Fällen dieser Krankheit genau zu den gleichen Folgeerscheinungen führen wie die Endokarditis. Muskuläre Klappeninsuffizienzen findet man häufiger an den venösen Ostien als an den arteriellen. Am linken Ventrikel ist eine mangelhafte Zusammenziehung der die Atrioventrikularmündungen verengernden Muskelfasern gewiß die Hauptursache für ihre Entstehung, auch die bei einer unvollkommenen Systole namentlich in seitlicher Richtung veränderte Führung der Papillarmuskeln sowie der Chordae tendineae erscheint vielleicht bedeutungsvoll. Am rechten Ventrikel handelt es sich um eine ungenügende Formveränderung der gesamten Kammerwand. v. Jürgensen hat noch auf ein Moment aufmerksam gemacht: die langsamere Zuckung des ermüdeten Herzmuskels kann sicher auch den Klappenschluß erschweren. Früher sah man als das Wesentliche an, daß ein übermäßig erweitertes Ostium wegen seiner Größe von den Segeln nicht mehr verschlossen werden kann.

*) Das Folgende nach Krehl, a. a. O., S. 14 f.

Daher der alte Name „relative Insuffizienz". Wenn nun auch die Erweiterung der Kammer an sich von Bedeutung ist, so steht doch eine mangelhafte Kontraktion der Muskelfasern jedenfalls im Mittelpunkt. — Entschieden seltener finden sich relative Insuffizienzen an den Semilunarklappen der Aorta. Bisweilen kann auch an diesen eine ungenügende Bildung der vorspringenden Muskelwülste, welche die Semilunarklappen zu tragen und zu unterstützen berufen sind, die Ursache einer solchen Insuffizienz werden. Oder eine Dilatation des Gefäßes an seiner Basis verhindert die Aneinanderlegung der Klappenränder".

Die anatomischen Veränderungen an den Herzklappen, die zu Klappenfehlern führen, sind entweder bedingt durch Endokarditis oder durch atheromatöse Entartung*). Die erstere ist die weitaus häufigere, die letztere die seltenere Ursache. Nach statistischen Erhebungen wird atheromatöse Entartung als Veranlassung von Klappenfehlern angegeben

in med. Klinik zu Zürich	in	12,5	Proz.	der Fälle
„ „ „ „ Jena	„	15,7	„	„ „
„ „ „ „ Leipzig	„	12,3	„	„ „
Städt. Krankenhaus Riga	„	39,1	„	„ „

Hierbei ist zu bemerken, daß in einem städtischen Krankenhaus weit mehr ältere Leute bezw. Greise Aufnahme finden als in Universitätskliniken.

Die Endokarditis ist in weitaus den meisten Fällen durch Infektion verursacht. In zahlreichen Fällen hat man Bakterienwucherungen auf bezw. in den veränderten Klappen nachweisen können; ebenso ist es gelungen, durch Einführung von Bakterien ins Blut künstlich Endokarditis hervorzurufen.

Von pathogenen Bakterien sind bei Endokarditis gefunden worden**): Staphylokokken, insbesondere Staphylococcus pyogenes aureus, Streptococcus pyogenes in seinen verschiedenen Spielarten, Diplococcus pneumoniae. Diese sind die weitaus wichtigsten und häufigsten. Es reiht sich daran der Gonococcus, dessen Bedeutung in der letzten Zeit mehr und mehr anerkannt wird. WEICHSELBAUM fand in vereinzelten Fällen als Krankheitserreger: Bacillus endocarditidis griseus, Micrococcus endocarditidis rugatus, Micrococcus endocarditidis capsulatus. Er führt ferner als „beglaubigt" an: Bacillus pyogenes foetidus (PASSET) und einen unbeweglichen fötiden Bacillus (FRÄNKEL und SÄNGER). Hinzuzufügen ist Diplococcus tenuis (KLEMPERER). Nicht kultivierbare, daher nicht genauer bestimmbare Mikroben sind mehrfach nachgewiesen. Die Ansichten über die Bedeutung der Typhusbazillen, des Bacterium coli, des Tuberkelbazillus, der Syphilis für die Entstehung der Endokarditis sind noch geteilt; vielleicht ist dem Bacterium coli größere Wichtigkeit zuzuschreiben.

Durch Einbringen von Bakterien in die Blutbahn gelingt es im allgemeinen nicht, Endokarditis zu erzeugen. Ist aber eine experimentelle Verletzung der Klappen vorangegangen, so ist es leicht, die durch die Gefäße eingebrachten Spaltpilze an ihnen zum Haften und zur Ansiedelung zu bringen. ROSENBACH hat zuerst nach dem Vorgange COHNHEIMS die Methode der mechanischen Einwirkung auf die Klappen der

*) Vgl. für das Folgende: v. JÜRGENSEN, „Endokarditis" und „Klappenfehler" — in NOTHNAGELS Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. XV, 1. Teil, 3. u. 4. Abt., Wien 1900 u. 1903.

**) v. JÜRGENSEN, Endokarditis, S. 4 f.

Aorta durch eine von der rechten Carotis her eingeführte Sonde angewendet. Da er nicht immer pilzfreie Sonden benutzte, kam es in zweien seiner Versuche unbeabsichtigter Weise zu einer lokalen Infektion der Aortenklappen. Später hat man dann bewußt erst eine Verletzung an den Klappen gemacht und dann die pathogenen Bakterien intravenös eingespritzt. Sogar eine ganz geringfügige Verletzung des Endokards durch bloßes Darüberstreifen der Sonde oder durch Anätzen mit Höllenstein genügte (WEICHSELBAUM)*). WISSOKOWITSCH, ORTH u. a. arbeiteten nach der gleichen Methode, ebenso NETTER in seinen Versuchen über Endokarditis durch Pneumokokkeninvasion**). RIBBERT***) gelang es, ohne vorhergegangene unmittelbare Verletzungen an den Herzklappen den Staphylococcus pyogenes aureus zum Haften zu bringen; jedoch wurden nur an der Bicuspidalis und an der Tricuspidalis endokarditische Veränderungen erzeugt.

Der Pilz wurde auf Kartoffeln gezüchtet. Um sichere Resultate zu erhalten, mußte durch Zerreiben der obersten Schichten eine nicht zu feine Emulsion hergestellt werden: die Bröckchen mußten so groß gemacht werden, wie es die Weite der Kanüle einer Pravazspritze erlaubte. Außerdem durfte unter eine bestimmte Menge des Eingespritzten nicht heruntergegangen werden. RIBBERT bemerkt: „Wir haben uns den Vorgang so zu denken, daß die Kartoffelstückchen entweder in den Winkelstellen und Ansatzlinien der Sehnenfäden hängen bleiben oder an den Oberflächen der Klappen dicht vorbeigestreift oder beim Schluß derselben fest angedrückt werden. In jedem Falle ist es leicht begreiflich, daß die anhaftenden Pilze in das Endothel hineingepreßt werden und dann zur Entwicklung gelangen.“

Eine weitere Möglichkeit für die Entstehung der Endokarditis ist von KÖSTER nachgewiesen. Er zeigte, daß in die das Endokard versorgenden Gefäße aus und mit dem Blute Spaltpilze eindringen und von hier aus, nach ihrer Vermehrung sich weiter ausbreitend, in vielen Richtungen vordringen. Bei gesunden Klappen kann das aber nur an der Bi- und Tricuspidalis geschehen: denn nur sie führen Gefäße, die Aorta und Pulmonalis führen keine. — Auch das die Herzhöhlen auskleidende Endokard, das „Wandendokard“, kann — wenn auch selten — von der Pilzinvasion ergriffen werden.

Durch die Ansiedelung der pathogenen Bakterien wird das Endokard geschädigt. Die Untersuchung zeigt, daß als Erstwirkung der eingedrungenen Spaltpilze an der befallenen Stelle Nekrose der Zellelemente auftritt. Dieselbe ist auf ein durch die Spaltpilze produziertes Gift zurückzuführen. Den anatomischen Prozeß bei der Ausbildung der Endokarditis schildert ZIEGLER folgendermaßen†): „Zu der oberflächlichen Gewebsdegeneration gesellt sich früher oder später eine zellig-seröse Exsudation, sowie eine Wucherung der angrenzenden Gewebszellen, sodaß ein mehr oder weniger entwickeltes Granulationsgewebe unter der Auflagerung entsteht. Dringen die Bakterien tiefer in das Endokard,

*) WEICHSELBAUM, Beiträge zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Endokarditis. Zieglers Beiträge, Bd. 4, S. 123.

**) Vgl. die Referate von BAUMGARTEN in seinen „Jahresberichten“ 1885—1887.

***) RIBBERT, Über experimentelle Myo- und Endokarditis. Fortschr. d. Med. 1886, No. 1.

†) ZIEGLER, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 10. Aufl., Jena 1902, S. 21 f.

z. B. in eine Klappe ein, so können dieselben eine ausgedehntere Gewebsnekrose, die sich durch Verlust der Kerne zu erkennen gibt, erzeugen. Gleichzeitig pflegen sich an der Oberfläche des veränderten Klappengewebes körnige Thromben, nicht selten weiterhin auch noch fädiges Fibrin mit Leukocyten oder auch mit roten Blutkörperchen niederzuschlagen. Macht das Vordringen der Bakterien an irgend einer Stelle Halt, so kann sich an der Grenze des Lebenden und Toten eine sequestrierende Entzündung einstellen, durch welche das Tote abgestoßen wird, sodaß ein Defekt, ein Geschwür entsteht. Es kann sich ferner unter Umständen durch Vereiterung in der Tiefe ein kleiner pustelähnlicher Abszeß bilden. Sind die in die Tiefe eingedrungenen Organismen weniger virulent, so kann eine Eiterung auch ausbleiben, und sich an die Infektion alsbald eine Granulationswucherung anschließen." — „Die ersten, mit bloßem Auge sichtbaren Veränderungen bestehen in einer oft kaum wahrnehmbaren Trübung der ergriffenen Stelle. Ist der Umfang der Gewebsdegeneration und Nekrose nur gering, und bleibt die erkrankte Stelle von Thromben bedeckt, welche in Form einzelner, kleiner, warziger, gelblicher oder rötlicher Höcker oder in Gruppen und Reihen von solchen über die Oberfläche hervorragen, so erhält man das Bild der als Endocarditis verrucosa bekannten Herzentzündung. Bilden sich etwas umfangreichere, knollige, polypöse und zottige Auflagerungen, so kann man sie als Endocarditis polyposa oder villosa bezeichnen. Sind die Nekrosen umfangreicher, und wird das nekrotische Gewebe samt den darüber lagernden Thromben abgestoßen, sodaß geschwürige Defekte sichtbar werden, so erhält man das Bild der Endocarditis ulcerosa. Werden im Gewebe steckende Eiterherde sichtbar, so kann man den Prozeß als Endocarditis pustulosa bezeichnen. Geschwürsbildung und warzige Thrombenbildung können sich in der mannigfaltigsten Weise kombinieren, und zwar vornehmlich dadurch, daß die Ränder der Geschwüre sich wieder mit Thromben bedecken; doch ist zu bemerken, daß diese Thromben meist größer und plumper sind als bei der Endocarditis verrucosa, und daß sie oft eine zottige Beschaffenheit besitzen." — „Hat sich unter einer thrombotischen Auflagerung bereits Granulationsgewebe gebildet, und ist dasselbe in die Thrombusmassen eingewachsen, so verdient die Erhebung den Namen einer endokarditischen Effloreszenz. Thrombotische Auflagerungen, die nur klein sind, werden gewöhnlich ganz durch Bindegewebe substituiert, und es können sich in der dadurch bedingten fibrösen Klappen- und Wandverdickung mit der Zeit sogar auch elastische Fasern entwickeln. Von größeren Thromben bleibt, soweit dieselben nicht abgelöst und fortgespült werden, oft ein gewisser Teil erhalten, schrumpft und verkalkt, sodaß nunmehr die Klappen mit festsitzenden, harten, verkalkten, kreidigen Auflagerungen bedeckt werden." — „Stenosierung eines Klappenostiums wird vornehmlich durch Verdickung und durch Starrwerden der Klappen sowie durch Verwachsung der einander benachbarten Klappensegel bedingt. An den Segeln der Mitralis und Tricuspidalis verschmelzen oft auch die verdickten Sehnenfäden untereinander und mit den Klappen, sodaß schließlich der Klappenapparat zu einem starren, unbeweglichen, von vorn nach hinten zusammengedrückten Trichter wird, der nur noch eine schmale spaltförmige Öffnung besitzt. An der Aorta und der Pulmonalis kann durch Verwachsen der Segel und durch verkalkte Klappenthromben das Ostium so eng werden, daß man kaum noch einen Gänsefederkiel durchschieben kann, oder daß nur eine schmale, einer Erweiterung nicht fähige Spalte

übrigbleibt. Die **Insuffizienz** hängt namentlich von Verkürzungen und Verunstaltungen der Klappen sowie vom Starrwerden des Gewebes, welches ein Aneinanderlegen der Segel nicht mehr gestattet, ab. Geschwürige Zerstörung und Zerreißung von Klappensegeln und Sehnenfäden können natürlich in ganz akuter Weise eine Insuffizienz der Klappen bedingen.".

VIRCHOW schreibt*): „Am Herzen sind es die engen Stellen, welche der Erkrankung am häufigsten unterliegen, und unter diesen wiederum diejenigen, welche der Reibung und Spannung am meisten ausgesetzt sind. Am ersten leiden gewöhnlich die Ostien, und an diesen wieder die Schließungslinien der Klappen, also diejenigen Teile, welche bei dem Klappenschlusse sich gegeneinander legen und dadurch der gegenseitigen Reibung besonders ausgesetzt sind. So erklärt es sich, daß die hauptsächliche Erkrankung jedesmal auf der dem Blutstrom zugewendeten Klappenseite erscheint und nicht sowohl am freien Rande, sondern (bei den arteriellen Klappen) unterhalb oder (bei den Atrioventrikularklappen) oberhalb derselben. Mit am frühesten leiden gewöhnlich die Noduli ARANTII, welche der Reibung am meisten unterliegen. Unter den Klappenteilen ist es vorwiegend der vordere Zipfel der Mitralis, der durch seine Befestigung an der Aortenmündung die größte Zerrung zu erleiden hat. Nächst den Klappenzipfeln leiden die Chordae tendineae, und zwar wieder am meisten in der Gegend, wo ihre Teilung in dickere und dünnere Fäden stattfindet. Erst in dritter Reihe kommen die Innenflächen des Herzens, und zwar zunächst der linke, dann der rechte Vorhof, darauf die Fläche des linken Ventrikels, namentlich am Septum unterhalb des Aortenostiums, und zuletzt der rechte Ventrikel, zumal im Konus der Lungenarterie. Die Herzohren sind mehr ausgesetzt als die Vorhöfe."

Daß ein von Endokarditis einmal heimgesuchtes Herz leicht wieder erkrankt, ist selbstverständlich; ebenso, daß die durch atheromatöse Vorgänge bedingten Entartungen des Endokards das Zustandekommen von Endokarditis in hohem Maße begünstigen. Sind doch in beiden Fällen loci minoris resistentiae vorhanden, die die Ansiedelung von ins Blut gelangten Bakterien erleichtern.

Endokarditis stellt sich zuweilen im Verlauf von solchen Leiden ein, die zu schweren Störungen der Ernährung führen: so bei Lungenschwindsucht, Krebs, chronischen Nierenerkrankungen. Gelegentlich kann jede schwere akute Erkrankung zu einer Endokarditis führen. In allen Fällen wird man geneigt sein, einer lokalen Ansiedelung von Bakterien oder anderen Lebewesen an den Herzklappen in erster Linie die Herbeiführung der Endokarditis zuzuschreiben. Daß Bakterientoxine, ohne die Bakterien selbst, die Endothelzellen des Endokards schädigen sollten, erscheint wenig wahrscheinlich, wird aber immerhin von manchen Forschern wenigstens als möglich angenommen. Sicher spielt aber für eine eventuelle Ansiedelung von Bakterien eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der Gewebe eine wichtige Rolle. Möglicherweise wirken auch Unregelmäßigkeiten des Herzschlags begünstigend für die Ansiedelung, indem sie ein längeres Verweilen der Mikroben im Herzen gestatten.

Infektiöse Endokarditis findet sich am häufigsten bei Polyarthritis rheumatica, dann bei septischen Erkrankungen. Nächst diesen sind Typhus, Scharlach, Masern, Pocken, Cholera, Gonorrhöe zu nennen. Man kann

*) VIRCHOW, Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Hamm 1862, S. 508.

sagen: es gibt keine Infektionskrankheit, welche nicht gelegentlich das Herz ergriffe und gerade seine Klappen schädigte; nur tun das einige besonders häufig*).

Die weitaus häufigste Ursache der Endokarditis und damit der Herzklappenfehler ist der akute fieberhafte Gelenkrheumatismus. Leider sind wir ja über die Ätiologie dieser Krankheit noch durchaus im unklaren. Bei Fällen von rheumatischer Endokarditis hat man Bakterien der verschiedensten Art, insbesondere Eiterkokken gefunden. Manche Autoren, z. B. v. JÜRGENSEN, sind bereit, die Polyarthritis rheumatica den septischen Erkrankungen zuzurechnen. — Statistische Zusammenstellungen ergeben die Rheumarthritis acuta als Ursache von Klappenfehlern**):

in der medizinischen Klinik zu Zürich in 65,6 Proz. der Fälle
„ „ „ „ „ Jena „ 36,7 „ „ „
„ „ „ „ „ Leipzig „ 58 „ „ „

Nach dem Lebensalter ist Rheumarthritis acuta am häufigsten vom Beginn der Pubertät bis etwa zum 30. Lebensjahre. Dementsprechend fällt auch in diese Lebenszeit die größte Zahl der zur Behandlung kommenden Herzklappenfehler:

In Zürich bildeten Patienten von 11—30 Jahren 59,8 Proz. der Fälle
„ Jena „ „ „ 10—30 „ 50,8 „ „ „
„ Leipzig „ „ „ 19—29 „ 56,0 „ „ „

Über die Verteilung der Fehler auf die einzelnen Klappen gibt die nachstehende, v. JÜRGENSENS „Klappenfehlern" entnommene Tabelle (über 2470 Fälle) Auskunft:

Ort der Beobachtung	Zahl der Fälle	Mitralis	Aorta	Pulmonalis	Tricuspidalis	Mitralis und Tricuspidalis	Mitralis und Aorta	Mitralis, Tricuspidalis und Aorta	Aorta und Tricuspidalis	Keine bestimmt. Lokalisation
Prag, Wien, Würzburg .	211	137	45	2	1	12	9	5	—	—
Göttingen . .	116	63	7	·	1	—	30	6	1	8
Rudolfstiftung Wien . . .	93	67	13	13	—	—	—	—	—	—
Würzburg . .	203	121	51	7	4	4	8	7	1	—
Breslau . . .	1396	934	283	29	2	10	110	1	—	27
Zürich . . .	241	173	21	4	—	9	34	—	—	—
Jena	210	121	37	1	2	10	33	5	—	—
Gesamtsumme	2470	1616	457	56	10	45	224	24	2	35

Es ergibt sich aus obiger Statistik, daß sich weitaus am häufigsten Klappenfehler an der Mitralis entwickeln = 65,4 Proz. sämtlicher Fälle. Die Grenzwerte schwanken zwischen

Maximum = 72 Proz. (Zürich und Wien),
Minimum = 54 „ (Göttingen).

*) Vgl. KREHL, a. a. O., S. 11.
**) Vgl. v. JÜRGENSEN, Klappenfehler, S. 1 ff.

Es folgt dann die Aorta mit im Mittel 18 Proz.

Maximum 25 Proz. (Würzburg),
Minimum 6 „ (Göttingen).

Das Minimum für beide Arten Fehler in Göttingen erklärt sich daraus, daß dort die größte Zahl komplizierter Fälle, nämlich 32 Proz. der Gesamtfälle, beobachtet wurde. Von der Gesamtzahl betragen die komplizierten Fälle insgesamt nur 12 Proz.; hiervon machen die Hauptmasse (9,1 Proz.) gemeinschaftliche Erkrankungen der Aorta und Mitralis aus.

Das Resultat der Veränderungen der Herzklappen ist, wie wir gesehen haben, entweder Verengerung der Ventilöffnung oder Insuffizienz des Ventilverschlusses. Wie wirken diese Störungen auf das Herz, bezw. auf dessen einzelne Abteilungen zurück? Wir besprechen kurz die einzelnen Herzfehler, uns dabei an die Darstellung von Krehl in seiner „Pathologischen Physiologie“ und von v. Jürgensen in dessen „Klappenfehlern“ haltend*).

Stenose der Aortenklappen. Am gesunden Organe ist die Aortenmündung wahrscheinlich nicht rund und groß, sondern durch die bei der Systole des linken Ventrikels an der Scheidewand vorspringenden Muskelwülste verengt. Das Blut fließt in Gleitbahnen zu dem Ostium und wird durch dasselbe hindurch in die weite Aorta eingespritzt (Krehl). Die zarten, weichen Semilunarklappen weichen dabei dem Blutstrom aus. Sobald sie aber durch Entzündungsprozesse starr und schwer beweglich werden oder gar untereinander verwachsen, bilden sie ein mehr oder weniger starkes Hindernis für die Entleerung der linken Kammer. Es ist hier also der Fall gegeben, daß die Kammer den mittleren Inhalt gegen einen abnorm hohen Widerstand befördert. Bei Widerständen an der Aortenmündung wächst die Systolendauer. Gad und Lüderitz fanden sie bei Experimenten am Tier um 7–36 Proz. vergrößert, und zwar bei Kaninchen mehr als bei Hunden; die Muskelfasern brauchen also eine längere Zeit, bis sie das Maximum ihrer Verkürzung erreichen. Damit ist eine Ausgleichsvorrichtung gegeben, welche ein übermäßiges Anschwellen der Herzarbeit verhindert. Aber die Dauer der Systole steigt keineswegs entsprechend der Erhöhung des Widerstandes. — Die Herzarbeit ist also vergrößert, und dementsprechend finden wir im Gefolge der Aortenstenose stets eine Hypertrophie des linken Ventrikels. Weiter nach rückwärts machen sich die Folgen der Verengerung des Aortenlumens nicht geltend, solange der linke Ventrikel leistungsfähig bleibt. (Die Folgen der bei allen Herzfehlern später, sekundär, hinzutretenden Herzschwäche besprechen wir später im Zusammenhang.) Vorausgesetzt also, daß die venösen Klappen richtig funktionieren, sind linker Vorhof, Lunge und rechtes Herz bei den Folgen der Aortenstenose unbeteiligt.

Insuffizienz der Aortenklappen. Wenn die Semilunarklappen der Aorta sich nicht, wie normal, zu Beginn der Diastole schließen, so strömt von der Blutmenge, welche durch die Systole des linken Ventrikels in die Aorta geworfen wird, ein Teil in die Kammer zurück.

*) Vgl. auch Moritz, Über ein Kreislaufmodell als Hilfsmittel für Studium und Unterricht. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 66, S. 349 — und B. Lewy, Die Arbeit des gesunden und kranken Herzens. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 31, S. 321 u. 521 — ferner v. Basch, Allgemeine Physiologie und Pathologie des Kreislaufes, Wien 1892 — und E. Albrecht, Der Herzmuskel, Berlin 1903.

Wieviel Blut den falschen Weg nimmt, ist durch die Größe der pathologischen Öffnung. durch die Druckdifferenz zwischen Aorta und Herzkammer, sowie auch durch die Dauer der Diastole bestimmt. Je länger diese währt, desto mehr Blut strömt zurück. Deswegen ist eine gewisse Beschleunigung des Herzschlages, welche ja in erster Linie auf Kosten der Diastole stattfindet, für diesen Herzfehler günstig und wird in der Tat auch öfter beobachtet. (Wie diese Vermehrung der Pulsfrequenz zustande kommt, ist nicht klar.) Da die diastolische Kammer sehr weich ist, wird sie durch das unter dem hohen Aortendruck zurückströmende Blut erweitert. Da die abnorme Erweiterung sich bei jeder einzelnen Herzphase wiederholt, so wird sie dauernd: die Ventrikelhöhle zeigt Dilatation. Der erweiterte und abnorm blutreiche Ventrikel entleert sich nun bei der Systole fast vollkommen, und zwar in annähernd der gleichen Zeit wie ein normaler Ventrikel (vgl. oben S. 745). Der arterielle Mitteldruck ist bei der Aorteninsuffizienz des Menschen wie bei experimenteller Aortenklappenzerstörung bei Tieren nicht verändert. Da also das Herz gegen den gleichen Druck mit gleicher Geschwindigkeit eine bedeutend größere Blutmenge auswirft, so ist die Herzarbeit gesteigert. Der Grad der Steigerung hängt von dem Grade der Insuffizienz ab. Wenn nur wenige Kubikzentimeter Blut bei der Diastole in den linken Ventrikel zurückströmen, so wird dies auf den letzteren keinen merklichen Einfluß haben, während auskultatorisch die Insuffizienz durch das diastolische Geräusch über den Aortenklappen deutlich nachweisbar ist. Lassen dagegen die undichten Aortenklappen 20 Proz. des Herzschlagvolumens zurückströmen, so ist nach den Berechnungen von B. Lewy die Herzarbeit auf das $2^1/_2$ fache gesteigert. Die vermehrte Arbeitsleistung führt zu Hypertrophie. Daher beobachten wir bei Aorteninsuffizienz Hypertrophie des linken Ventrikels mit Erweiterung seiner Höhle Wie verhalten sich nun die anderen Herzteile? Der linke Vorhof entleert bei seiner Systole seinen Inhalt in den linken Ventrikel, in den zu gleicher Zeit Blut aus der Aorta — und zwar unter hohem Druck! — einströmt. Nun hat zwar das diastolische Herz, wie wir früher gesehen haben, die Eigenschaft, sich sehr verschiedenen Füllungen anzupassen. Dies hat aber natürlich seine Grenze. Die Herzwand setzt der Dehnung im Anfang nur einen geringen Widerstand entgegen; dann wächst dieser aber und steigt rasch an. Wenn die aus der Aorta zurücktretende Blutmenge keine zu große ist, so wird das Abfließen des Vorhofblutes (und damit auch des Lungenvenenblutes) sich ungestört vollziehen. Ist aber die Insuffizienz eine größere, so wird das unter starkem Drucke von der Aorta in den linken Ventrikel zurückströmende Blut der Entleerung des linken Vorhofs ein beträchtliches Hindernis bereiten. Auch fällt dann die Saugung durch die Diastole des Ventrikels, die für die Beförderung des Vorhof- und Lungenvenenblutes eine wichtige Rolle spielt, weg. Es wird also eine Druckerhöhung im linken Vorhof eintreten; derselbe hat dann eine größere Arbeit zu leisten, und er wird infolge der größeren Arbeitsleistung hypertrophieren. Die Stauung im linken Vorhof setzt sich rückwärts durch das Lungengefäßsystem fort; es vermehrt sich also auch die Leistung des rechten Ventrikels, und daher hypertrophiert auch dieser.

Stenose der Mitralis. Bei der Verengerung des Atrioventrikularostiums ist der Abfluß des Blutes aus dem Vorhof nach dem Ventrikel erschwert. Der linke Ventrikel erhält also in der Diastole weniger Blut und wirft dementsprechend bei der Systole weniger Blut aus. Die Arbeitsleistung des linken Ventrikels ist somit verringert. Da nun die

Entwicklung der Muskulatur sich nach der Arbeitsleistung richtet, so müßte der linke Ventrikel atrophieren. Dies tritt aber nur dann ein, wenn die Verengerung des Mitralostiums eine sehr hochgradige ist, sodaß der linke Vorhof trotz vermehrter Arbeitsleistung nicht imstande ist, den Ventrikel genügend zu füllen. Im linken Vorhof häuft sich das Blut an; infolgedessen kommt es zu Erweiterung seines Hohlraums. Die Arbeitsleistung des linken Vorhofs ist stark vermehrt, einmal wegen des größeren Schlagvolumens und dann wegen des vermehrten Widerstandes; daher hypertrophiert der Vorhof. Aber da seine Muskulatur sehr viel schwächer ist als die des Ventrikels, so ist seine Akkomodationsfähigkeit entsprechend geringer. Da der linke Vorhof von den Lungenvenen nicht durch Klappen getrennt ist, so setzt sich die Drucksteigerung vom linken Vorhof in die Lungenvenen fort. Zudem wird bei der Systole des Vorhofs wegen des Strömungshindernisses an der Mitralöffnung ein Teil des Blutes nach den Lungenvenen ausweichen und dort die Spannung erhöhen. Die Steigerung des Druckes in den Lungenvenen pflanzt sich durch die verhältnismäßig weiten Lungenkapillaren in die Lungenarterien fort. Es wachsen also die Widerstände in der Arteria pulmonalis; auf die Erhöhung des Widerstandes antwortet der rechte Ventrikel sofort mit Verstärkung seiner Tätigkeit (was an der Akzentuierung des zweiten Pulmonaltones zu erkennen ist); die dauernde Verstärkung der Tätigkeit führt zu Hypertrophie.

Insuffizienz der Mitralis. Ist die Valvula bicuspidalis nicht schlußfähig, so strömt bei der Systole des linken Ventrikels ein Teil des in ihm enthaltenen Blutes in die linke Vorkammer zurück. Dadurch entsteht in dieser ein abnorm hoher Druck. Dieser hohe Druck setzt sich in die offenen Lungenvenen und von diesen durch die Lungenkapillaren in die Lungenarterien fort. Der rechte Ventrikel hat eine größere Arbeit zu leisten: er hypertrophiert. Der linke Vorhof erhält bei seiner Diastole Blut sowohl aus den Lungenvenen als aus dem linken Ventrikel (aus letzterem unter sehr erheblichem Drucke); durch diese abnorm großen Blutmengen wird er dilatiert. Indem er bei seiner Systole diese großen Mengen in den Ventrikel hinüberschafft, hypertrophiert seine Wand. Wie verhält sich nun der linke Ventrikel? Er wird jedenfalls unter einem höheren Druck gefüllt, weil in Lungenvenen und linkem Vorhofe die Spannung gewachsen ist. Da das Blut unter höherem Drucke einströmt, kann während der Dauer der Diastole auch mehr hineinfließen, denn es ist ein genügender Vorrat zum Einströmen da. Der linke Ventrikel arbeitet also mit größeren Füllungen als in der Norm. Ist dabei nun etwa der Druck in der Systole herabgesetzt? Man könnte meinen, das müsse der Fall sein, denn das Blut könne ja leicht durch die Mitralöffnung in den Vorhof und in die Lungenvenen abfließen. Dies gilt aber natürlich nur für einen relativ kleinen Teil des Blutes; übrigens findet das Durchströmen durch die veränderte Mitralöffnung doch auch nicht ohne Widerstand statt. Der Hauptteil des Blutes entweicht durch die Aortenmündung; um die Aortenklappen zu öffnen, ist ein sehr beträchtlicher Druck erforderlich; so lange also der Druck im arteriellen System nicht sinkt — und dies tut er erfahrungsgemäß nicht — (für die Erhaltung der Funktionsfähigkeit der Gewebe ist ja, wie wir in dem einleitenden Abschnitt dieses Kapitels sahen, ein hoher Druckunterschied zwischen arteriellem und venösem Gefäßgebiet notwendig), ist im linken Ventrikel während der Systole normal hoher Druck vorhanden. Da nun in dem die Arbeitsleistung des Herzmuskels bestimmenden Produkt

Schlagvolumen mal Druckhöhe der erstere Faktor für den linken Ventrikel erhöht ist, so muß auch dieser Herzteil hypertrophieren. Tatsächlich wird bei Insuffizienz der Mitralis Hypertrophie des linken Ventrikels nie vermißt. Die Hypertrophie ist eine exzentrische, d. h. sie geht mit Dilatation der Ventrikelhöhle einher. Die Dilatation erklärt sich aus der größeren Füllung in der Diastole, da ja während dieser das in den Vorhof vom Ventrikel her zurückgeströmte Blut plus dem von den Lungenvenen zugeströmten in den Ventrikel übertritt. Der Dilatation parallel erfolgt die Hypertrophie des Ventrikels. Durch die exzentrische Hypertrophie wird nicht nur die kontraktile, sondern auch die ansaugende Fähigkeit des linken Herzens erhöht, der linke Ventrikel vermag die Spannung im Vorhof zu mindern und in der Aorta zu erhöhen. Das bedeutet aber eine Förderung des Kreislaufs, ist sogar die bestmögliche Unterstützung desselben.

Die Klappenfehler des rechten Herzens*) „verhalten sich in ihrem Einfluß auf Herz und Gefäße prinzipiell genau so, wie die des linken. Nur müssen wir immer bedenken, daß die Muskulatur der rechten Kammer an sich viel schwächer ist und sich deswegen stärkeren Ansprüchen weniger gut und vollständig akkomodieren kann, und ferner, daß hinter der Tricuspidalis kein leistungsfähiger und ausgleichend wirkender Herzteil mehr steht, sondern nur der äußerst schwache rechte Vorhof. Der Hauptpunkt aber, welcher die Betrachtung der rechtsseitigen Klappenfehler erschwert, ist die so häufige, beinahe ausschließliche Entwicklung während der Fötalzeit. Hiervon macht eine Ausnahme zunächst einmal die Insuffizienz der Valvula tricuspidalis. Sie wird nämlich häufig im Gefolge von Erkrankungen des linken Herzens beobachtet; sie kommt dabei zustande durch mangelhafte Kontraktionen der rechten Kammer, ist also zu den „muskulären Insuffizienzen“ zu rechnen. Ferner ergreift nicht allzuselten eine verruköse Endokarditis auch die dreizipflige Klappe und macht sie insuffizient. Dann noch die Insuffizienz der Pulmonalklappen. Sie ist zwar wesentlich seltener als jene, wird aber doch hin und wieder einmal auch bei Erwachsenen beobachtet“. — „Im extrauterinen Leben setzen sich kreisende Mikroorganismen ganz vorwiegend an den Klappen des linken Herzens fest, im fötalen an denen des rechten. Man ist leicht versucht, diese merkwürdige Tatsache mit der Stärke der Herztätigkeit oder dem arteriellen Charakter des Blutes, in das die rechtsseitigen Ventile des Embryos ja eintauchen, in Zusammenhang zu bringen. Doch sind das reine Vermutungen — die Art des Zusammenhanges ist eben bis jetzt noch unklar. Die Ausbildung der rechtsseitigen Endokarditiden während der Fötalperiode geht nun sehr häufig mit gleichzeitigen Entwicklungsanomalien der Herzscheidewände oder der großen Gefäße einher, z. B. Defekten im Septum atriorum oder Septum ventriculorum, Transposition der Arterien, Offenbleiben des Ductus Botalli. Solche Wachstumstörungen sind meist vielleicht sogar die primäre Veränderung: an den abnormen Herzpartien entwickelt sich dann die Endocarditis. So würde sich deren vorwiegende Beschränkung auf das rechte Herz wenigstens am besten erklären. Die fötalen Ventildefekte beobachtet man recht selten; praktisch wichtig ist eigentlich nur die Stenose der Arteria pulmonalis; alle anderen kommen nur ganz vereinzelt vor. Die Verengerung der Lungenarterie, welche entweder an den Klappen oder nicht selten auch am Konus sitzt, führt zur Hypertrophie der rechten Herzkammer, genau so wie die

*) Das Folgende nach Krehl, a. a. O., S. 23 ff.

Stenose der Aorta zur Hypertrophie der linken. Auch die bei der Pulmonalinsuffizienz eintretenden Folgeerscheinungen sind denen nach Aorteninsuffizienz ganz analoge. Bei den Trikuspidalfehlern dürften Ausgleichungen kaum möglich sein; denn die rechte Vorkammer stellt doch nichts als eine Erweiterung der Hohlvene dar und kann wegen der Schwäche ihrer Muskulatur kaum etwas leisten.“ Es treten also dieselben Erscheinungen ein, die bei Insuffizienz (Schwäche) des rechten Ventrikels bezw. des ganzen Herzens beobachtet werden, und die wir später im Zusammenhang schildern wollen.

Kombination mehrerer Klappenfehler*) „kommt am häufigsten am linken Herzen vor. Sie erscheint sowohl an einem wie an mehreren Ostien als die natürliche Folge des anatomischen Prozesses, und in der Tat sind kombinierte Klappenfehler auch viel häufiger als einfache. Rein wird öfters nur die Mitralinsuffizienz beobachtet. Reine Fälle von Aorteninsuffizienz sowie von Mitral- oder Aortenstenose sind sehr viel seltener, ungleich häufiger dagegen Mitralinsuffizienz mit Stenose, Stenose und Insuffizienz der Aortenklappen, doppelte Mitralfehler mit Aorteninsuffizienz. Die Semilunar- und Atrioventrikularklappen der linken Kammer hängen ja in dem großen Segel der Mitralis zusammen; erkrankt dieses, so beobachtet man recht häufig den letztgenannten komplizierten Fehler. — Bei Kombination mehrerer Klappenfehler machen sich die Folgeerscheinungen jedes einzelnen Ventildefektes vereint geltend. Sie werden sich gegenseitig verstärken oder abschwächen, und es kann deswegen ein kombinierter Klappenfehler eventuell günstiger sein als ein einfacher. So wird z. B. einer sehr erheblichen Erweiterung der linken Herzkammer infolge von Insuffizienz der Aortenklappen dadurch vorgebeugt, daß das Aortenostium gleichzeitig verengert ist. Oder wenn ein linker Ventrikel mit insuffizienten Semilunarklappen und verengtem Atrioventrikularring arbeitet, so wird seine Füllung und damit der Grad seiner Wandstärke abhängen von dem Intensitätsverhältnis der beiden Klappenfehler. Bei der so häufigen Kombination von Schlußunfähigkeit und Stenose des Mitralostiums sind Lungenkreislauf und rechtes Herz in gleichem Sinne beeinflußt, die Größe der linken Kammer aber richtet sich wiederum nach dem Füllungsgrade, den die Beschaffenheit der Atrioventrikularöffnung gestattet. Man könnte sogar sagen, daß die Stenose, welche häufig im weiteren Verlaufe der Klappenentzündung zu einer Insuffizienz hinzutritt, bis zu einem gewissen Grade eine Heilung derselben darstellt, denn in dem Maße, wie das Ostium verengt ist, wird der pathologische Rückstrom gehemmt. Indessen ist dies mit großer Vorsicht aufzunehmen, weil recht vielerlei und verschiedenartige Momente für die Leistungsfähigkeit eines Klappenfehlerherzens in Betracht kommen. Namentlich sind Intensität des Ventildefektes und Zustand der Herzmuskulatur (s. später) von so ausschlaggebender Bedeutung, daß man nur sehr vorsichtig von Verbesserungen eines Klappenfehlers durch einen anderen wird sprechen können.“

Die Folge eines Ventildefektes am Herzen ist, wie wir im vorstehenden ausgeführt haben, Hypertrophie bestimmter Herzabteilungen teils mit, teils ohne Dilatation: sogenannte exzentrische bezw. konzentrische Hypertrophie. Die Ursache der Hypertrophie ist vermehrte Arbeitsleistung, die Ursache der vermehrten Arbeitsleistung ist gesteigerte Anforderung. Wieso die gesteigerte Anforderung den Herzmuskel sofort

*) Nach KREHL, a. a. O., S. 25 f.

und unmittelbar (ohne Vermittelung durch einen Reflexapparat) zu verstärkter Kontraktion veranlaßt, ist, wie oben ausgeführt wurde, vorläufig noch absolut rätselhaft. Auch die Volumzunahme, das Wachstum des arbeitenden Muskels, ist unerklärt. Zwar wissen wir, daß die Gefäße eines arbeitenden Muskels sich außerordentlich erweitern; aber eine vermehrte Zufuhr von Blut führt an sich durchaus nicht zu gesteigertem Wachstum: nicht ein gut ernährter Muskel hypertrophiert, sondern ein gut ernährter und zugleich intensiv arbeitender Muskel. Bei der Kontraktion eines Muskels, in specie auch des Herzmuskels, findet ein dissimilatorischer Akt statt. Diesem folgt unmittelbar ein assimilatorischer Vorgang; und zwar scheint der letztere immer umfangreicher zu sein als der vorausgegangene dissimilatorische: dies wäre eine „Erklärung" der Hypertrophie des arbeitenden Muskels, wobei aber durchaus unaufgeklärt bleibt, warum eben jener „luxuriierende" assimilatorische Akt stattfindet.

Wenn ein Klappenfehler plötzlich entsteht (z. B. durch künstliche Durchbohrung oder Abreißung von Aortenklappen beim Tier), so leistet im nächsten Augenblick das Herz eine sehr beträchtliche Mehrarbeit. Daß es dies ohne weiteres kann, beweist, daß ihm jederzeit eine sehr beträchtliche Reservekraft zur Verfügung steht. Das Herz arbeitet so wenig wie der Skelettmuskel im gewöhnlichen Leben nahe der Grenze seiner Leistungsfähigkeit. Wäre dies der Fall, so würde ja der Körper keine irgendwie außergewöhnliche Leistung vollführen können. Gerade das Herz muß eine ganz besonders große Reservekraft zur Verfügung haben, damit es den vielseitigen Ansprüchen von seiten der Muskeln, der Verdauungsorgane, der Sekretions- und Exkretionsdrüsen jederzeit sofort entsprechen kann. Wie ungemein groß diese Reservekraft ist, zeigt sich eben darin, daß selbst eine so erhebliche Mehrarbeit, wie sie durch die Zerstörung der Aortenklappen bedingt ist, ohne weiteres geleistet wird.

Das Arbeiten mit Reservekraft dauert aber nur kurze Zeit. Der stärker dissimilierende Herzmuskel assimiliert stärker, und zwar nicht nur absolut, sondern auch relativ stärker, gewissermaßen luxuriierend, und vermehrt infolgedessen sein Volumen. Die Vergrößerung des Herzens erfolgt, wie die Untersuchungen von Goldenberg und von Tangl gezeigt haben, durch Verdickung der Herzmuskelfasern, nicht, oder doch nur ganz unwesentlich, durch Vermehrung ihrer Zahl. Wie lange Zeit erforderlich ist, bis eine Hypertrophie eines Herzabschnittes nachweisbar geworden ist, darüber geben uns die schönen Untersuchungen von Tangl Aufschluß (s. „Spez. Teil"). Er fand, daß noch nicht am 11. oder 12. Tage, wohl aber bereits am 19. Tage nach künstlicher Herbeiführung einer Aorteninsuffizienz beim Kaninchen Zunahme des relativen Herzgewichtes (Verhältnis des Herzgewichtes zum Körpergewicht), also Herzhypertrophie zu konstatieren ist.

Ist der Ventilfehler nicht progredient, so erreicht nach einer bestimmten Zeit das Herz einen neuen Gleichgewichtszustand. Die Dicke seiner Muskelfasern hat beträchtlich zugenommen; es leistet eine gegen früher außerordentlich vermehrte Arbeit, und zwar leistet es jetzt diese Arbeit „ohne Mühe", d. h. ohne Zuhilfenahme seiner nunmehrigen Reservekraft. Es verhält sich also wie ein durch Muskelarbeit erstarkter Biceps — vorausgesetzt, daß nicht etwa sekundäre Momente, Degenerationen oder Entzündungen, den Herzmuskel schädigen. Das letztere ist nun allerdings bei den spontan sich ausbildenden Herzhypertrophien des Menschen meistens der Fall. Hierüber wird weiter unten ausführlich

zu sprechen sein. Eine „reine“ Hypertrophie, wie wir sie hier zunächst besprechen, erhalten wir bei künstlich (aseptisch) am Tier gesetzten Klappenfehlern. Der erstarkte Biceps vermag nun — abgesehen von seiner Mehrleistung im gewöhnlichen Leben, i. e. bei der Berufsarbeit — noch bedeutende Reservekraft zu entfalten, die verhältnismäßig ebenso groß (absolut viel größer) ist, als die Reservekraft des nicht hypertrophischen Muskels: ein kräftiger Schmied oder Fleischer kann gelegentlich enorm schwere Gewichte heben, mit einem geschulten Athleten ringen oder ähnliches. Es ist nun durchaus nicht abzusehen, warum ein hypertrophisches Herz (bei Abwesenheit aller Degenerationszustände) sich nicht wie ein hypertrophischer Biceps verhalten sollte. Wir werden also anzunehmen haben, daß die Reservekraft des hypertrophischen Herzens verhältnismäßig genau so groß ist wie die des gesunden Herzens. Die Frage ist wohl nur durch das Tierexperiment zu entscheiden, weil wir hier allein reine Verhältnisse haben. Tatsächlich hat ROMBERG in sehr interessanten Untersuchungen (über die im „Speziellen Teil“ ausführlich berichtet wird) nachgewiesen, daß Tiere mit experimenteller Herzhypertrophie hochgradigen Anforderungen von plötzlichen Mehrleistungen genau so genügen wie normale Tiere. Sie vermögen hohe Widerstände, wie sie z. B. durch Kompression der Brustaorta geschaffen werden, genau so lange und ohne stärkere Ermüdung zu überwinden wie das gesunde Herz. Es mußte natürlich dem Herzen Zeit zur Ausbildung der Hypertrophie gelassen werden; dann aber ließ sich in den Versuchen ROMBERGS die beträchtliche Reservekraft des hypertrophischen Herzens auf das deutlichste nachweisen. Daß sich die Sache auch beim Menschen in Fällen von reiner Hypertrophie so verhält, geht aus den Beobachtungen HENSCHENS an skifahrenden Lappländern hervor, bei denen er Hypertrophie des Herzens mit außergewöhnlich hoher Leistungsfähigkeit des Organes fand (s. oben S. 756).

Wenn wir das hypertrophische Herz (in reinen Fällen von Hypertrophie!) dem hypertrophischen Biceps gleichsetzen, so müssen wir naturgemäß die Meinung derer ablehnen, die in dem Bestehen der Hypertrophie an sich den Grund zu später eintretender Erlahmung des Herzens erblicken. Eine eigentümliche Theorie der Entstehung der Herzhypertrophie hatte v. BUHL aufgestellt. v. BUHL leitet die Vergrößerung des Herzmuskels von entzündlichen Vorgängen am Myokard ab. Es komme zur Vergrößerung bezw. Vermehrung der Herzmuskelfasern „nach dem allgemeinen Gesetz, daß sich am Ende jeder Entzündung ein Stadium der Überernährung unmittelbar anschließt“. Diese Theorie nimmt als Folge der Entzündung das Wachstum der spezifischen Parenchymelemente an. Nun ist nach unserer Auffassung (vergl. Kap. IV) die unmittelbare Wirkung der entzündlichen Noxe stets eine Schädigung der Parenchymzellen. Wenn im weiteren Verlauf der Entzündung sich hypertrophische Erscheinungen einstellen, so betreffen diese die Bindegewebs- und Gefäßelemente und nicht die spezifischen Parenchymzellen der Organe. Die BUHLsche Theorie ist jetzt allgemein verlassen. Nur E. ALBRECHT*) hat in allerneuester Zeit wiederum den Satz aufgestellt, die Hypertrophie der Muskelfasern entstehe nicht infolge erhöhter Arbeitsleistung, sondern als Resultat einer progressiven Myokarditis. Die hypertrophischen Fasern zeigten nämlich weniger eine Vermehrung der quergestreiften Substanz als des Sarkoplasmas. Schon hierbei handle es sich um degenerative

*) E. ALBRECHT, Der Herzmuskel. Berlin 1903, S. 289ff.

Veränderungen, und die schließliche Schwäche des Herzens sei ein natürliches Ergebnis der primären degenerativen und entzündlichen Veränderungen. In diesen Ausführungen des im übrigen anregend geschriebenen Buches wird wohl niemand ALBRECHT folgen.

Der hypertrophische Skelettmuskel degeneriert nicht, auch wenn durch Jahre hindurch beständig hohe Anforderungen an ihn gestellt werden. Erst mit dem Alter wird er atrophisch, genau so wie der normale Muskel, oder wenn der allgemeine Ernährungszustand herabgesetzt wird, wenn Fieber eintritt, wenn eine konsumierende Krankheit interkurriert. In ähnlicher Weise sehen wir nicht selten Leute mit hypertrophischem Herzen durch Jahre hindurch sich eines guten Befindens erfreuen; wir sehen sie sogar in einzelnen Fällen ganz erhebliche Leistungen vollführen (Bergsteigen, Sporttreiben). Zuweilen wird bei solchen Individuen die Herzhypertrophie erst bei der Sektion (bei durch Unglücksfall oder ähnlich eingetretenem Tode) entdeckt. Es wäre wichtig, wenn hierauf bei derartigen Sektionen geachtet würde. Sehr interessant wäre es, zu untersuchen, wie die Kriegsstrapazen auf die Herzen von gesunden jungen Männern (namentlich auch verschiedener Konstitution und Rasse) einwirken.

Durch das Vorstehende könnte der Eindruck erweckt werden, daß ein Mensch mit Herzhypertrophie infolge Klappenfehlers im allgemeinen in seinem Wohlbefinden durchaus nicht beeinträchtigt erscheine, und daß er infolge der Kompensation annähernd so leistungsfähig sei wie ein Gesunder. Dies ist aber in Wirklichkeit bei weitaus der Überzahl der Herzhypertrophischen nicht der Fall. Der hypertrophierende linke Ventrikel vermag zwar selbst hochgradige Verengerungen bezw. Defekte an den Herzventilen zu kompensieren. Dadurch wird erreicht, daß es bei Aortenstenose und Mitralinsuffizienz nicht zu Verminderung des arteriellen Druckes im großen Kreislauf kommt. — Bei experimenteller Aorteninsuffizienz war bei Kaninchen der arterielle Mitteldruck meist vermindert, bei Hunden normal oder sogar etwas erhöht oder auch erniedrigt. Das verschiedene Verhalten der beiden Tierarten ist wohl daraus zu erklären, daß ein annähernd gleich großer Defekt von dem kräftigen Herzen des Hundes natürlich besser ertragen wird, als von dem schwächeren des Kaninchens. Eine Drucksenkung scheint um so leichter einzutreten, je schwerer die Aorteninsuffizienz ist (Näheres hierüber s. im „Speziellen Teile“). Bei Menschen fand man den arteriellen Druck bei Aorteninsuffizienz im allgemeinen nicht vermindert. (Gemessen wird mit den Blutdruckapparaten beim Menschen meist der Höchstdruck, nicht der arterielle Mitteldruck.) Mag nun auch der Mitteldruck bei Aorteninsuffizienz erniedrigt sein, so findet doch bei jeder Systole des hypertrophischen Ventrikels eine abnorme Erhöhung der Spannung der Arterien statt. Es wird eine übergroße Blutmenge mit erhöhter Geschwindigkeit in die Aorta geworfen, um unmittelbar darauf zum Teil in den Ventrikel zurückzufließen. Die Arterienwand wird also rasch hochgradrig gespannt und fällt gleich darauf rasch wieder zusammen. Der Puls ist daher schnellend, „celer“. Auch kleinere Arterien, deren Bewegungen man sonst nicht bemerkt, zeigen auffallende Pulsationen; so sieht man z. B. nicht selten die Nagelbetten mit dem Puls isochron erröten und erblassen. In seltenen Fällen pulsiert die ganze Leber, die geschwollene Milz, die Niere; auch pulsatorische Bewegungen des Gaumenbogens sind gesehen worden. Selbst in den Kapillaren kann pulsatorische Bewegung sichtbar werden. Dies geschieht dann, wenn die kleinsten Arterien so stark ausgeweitet sind,

daß sich die systolische Strombeschleunigung in ihnen nicht mehr, wie normal, erschöpft. An hyperämisch gemachten Hautstellen sieht man dann bei der Systole des Ventrikels Rotwerden, bei der Diastole Blaßwerden auftreten. In der Retina ist das ohne weiteres bei der ophthalmoskopischen Untersuchung sichtbar. — Durch die starke, rasche Dehnung wird bei Aorteninsuffizienz die Elastizität der Arterienwand herabgesetzt; die Elastizität der Arterien hat aber, wie mehrfach betont, normalerweise die Aufgabe, den Blutumlauf zu unterstützen. Fällt diese Unterstützung fort, so wird der Kreislauf des Blutes beeinträchtigt. Tatsächlich beobachtet man im Gefolge schwerer Aorteninsuffizienzen die Erscheinungen eines verlangsamten Kreislaufs, ohne daß unter allen Umständen Störungen des Herzens dafür verantwortlich zu machen wären, und man führt sie wohl mit Recht auf abnorme Erweiterungen der Arterien zurück*). Es kommt nämlich leicht zu einem bleibenden Dehnungszustand der Arterien und damit zu einer durch vasomotorische Einflüsse nicht korrigierbaren Raumvermehrung des Arteriensystems (ROSENBACH), sodaß aus der Elastizitätsverminderung eine mangelhafte Füllung des Gefäßsystems resultiert. — Durch die stetig wiederholte starke Dehnung wird die Arterienwand nicht nur funktionell, sie wird auch anatomisch verändert. Sie verfällt leicht der Arteriosklerose. Die Aorta selbst wird besonders in ihrem aufsteigenden Teil, dann in ihrem Bogen, häufiger als ganzes Rohr, ebenmäßig, weniger oft sackförmig erweitert**).

Ähnliche Schädigungen der Gefäße wie bei Aorteninsuffizienz kommen bei idiopathischer Herzhypertrohie wie bei Hypertrophie nach Nephritis vor. Bei arteriosklerotischer Herzhypertrophie ist die Gefäßveränderung die bedingende Ursache: durch die resultierende Herzvergrößerung werden wiederum an die Gefäße höhere Anforderungen gestellt. — Alle Kranken mit dauernd erhöhtem arteriellen Druck sind der Gefahr von Arterienzerreißungen ausgesetzt. Namentlich drohen dieselben, wenn die Wände der Gefäße an Widerstandsfähigkeit eingebüßt haben. In der Regel geben dann stärkere Erhöhungen des Blutdrucks die Veranlassung zur Entstehung der Blutung (Koitus, psychische Erregungen, mit Anstrengung verbundene Muskelbewegungen, schwierige Defäkation etc.); es ist bekannt, wie dann bei Leuten mit Schrumpfniere oder noch häufiger bei Arteriosklerotikern Blutungen, z. B. im Hirn oder im Augenhintergrund, beobachtet werden***).

In weit höherem Grade und in allgemeinerer Verbreitung als am großen Kreislauf finden sich Schädigungen infolge von Klappenfehlern am Lungenkreislauf. Einmal füllt das hypertrophische, oft ja außerdem erweiterte Herz den Brustraum viel stärker aus als das gesunde und beeinträchtigt dadurch Blutströmung und Atmung. Bei Fehlern der Mitralis gerät, wie oben gezeigt wurde, das Blut in Lungenvenen und Lungenarterien unter erhöhten Druck. Unter der konstanten Einwirkung des erhöhten Druckes vermehrt sich das Bindegewebe der Lunge: aus den gestauten Kapillaren finden Blutaustritte statt; die Blutaustritte führen zu Anhäufung von braunem Pigment: „braune Induration der Lunge“. Das Pigment findet sich auch in den Alveolarepithelien, die mit dem Auswurf als „Herzfehlerzellen“ nach außen gelangen.

Die Druckerhöhung in den Lungengefäßen beeinträchtigt die Atmung. Früher stellte man sich vor, daß die stark gefüllten, unter hohem

*) KREHL, a. a. O., S. 50.
**) V. JÜRGENSEN, Klappenfehler, S. 95.
***) KREHL, a. a. O., S. 49.

Druck stehenden Lungenkapillaren sich in das Lumen der Alveolarräume vorbuchten. v. Basch zeigte in Experimenten, daß bei sehr hochgradigen, plötzlichen Stromhindernissen in den Lungengefäßen die Lungen anschwellen und schwerer beweglich werden („starre Lunge“ v. Baschs). Die Erfahrungen am Menschen stimmen hiermit nicht überein: an der Stauungslunge des Menschen ist weder Schwellung noch Starre vorhanden. Auch eine Beeinträchtigung des alveolaren Luftwechsels ist mit exakten Methoden nicht nachzuweisen. Übrigens hat in neuester Zeit H. E. Hering nachgewiesen, daß beim ruhig liegenden, unvergifteten, spontan atmenden Tier (Kaninchen) infolge relativer Insuffizienz des linken Herzens (Kompression des freigelegten Arcus aortae ohne Thoraxöffnung) erhebliche Lungenhyperämie ohne objektiv wahrnehmbare Dyspnoe vorhanden sein kann. Die Einwirkung der Gefäßstauung in der Lunge auf die Atmung scheint somit weniger eine unmittelbare als eine mittelbare zu sein. Blutstauung beeinträchtigt stets die Ernährung der spezifischen Gewebselemente. Diese (die Elemente der Bronchialschleimhaut wie die Epithelien der Alveolen) werden weniger widerstandsfähig gegenüber Schädlichkeiten, insbesondere auch gegen Infektionserreger. Es stellen sich sehr leicht Bronchitiden ein; bei vielen Kranken ist Bronchitis dauernd vorhanden. Auch Pneumonien eigentümlicher Art werden nicht selten beobachtet*).

Am schlimmsten gestalten sich die Folgen der Klappenfehler an der Valvula tricuspidalis. Der schwache rechte Vorhof vermag den Ventilfehler nur wenig zu kompensieren. Hinter ihm liegt nicht (wie hinter dem linken Vorhof) ein Abschnitt, der durch stärkere Hypertrophie korrigierend eintreten könnte. Daher muß im rechten Vorhof hochgradige Stauung entstehen, die sich alsbald in das Venengebiet des Körpers fortpflanzt.

Das bisher geschilderte Verhalten gilt für die Ruhe. Weitere Schwierigkeiten erwachsen, wenn Herzhypertrophische mit stärkeren Klappenfehlern Muskelarbeit leisten sollen. Die Gründe hierfür hat B. Lewy in klarer Weise auseinandergesetzt**). Als Annäherungswert für die Arbeit des unter normalen Bedingungen bei Körperruhe tätigen Herzmuskels ist nach ihm 815 Kilogrammeter für die Stunde zu betrachten***). Wird Körperarbeit verlangt, so muß das Herz 4—13mal mehr leisten, je nach dem Umfang der von den arbeitenden Muskeln gemachten Ansprüche. Die Frage ist nun: Vermag ein Herz mit einem Klappenfehler den ihm gestellten Aufgaben in vollem Maße gerecht zu werden, d. h. vermag es nicht nur das für die Körperruhe erforderliche Kraftmaß, sondern auch die bei schwerster Muskelarbeit bis auf das 13fache gesteigerte Arbeit zu liefern? Die dem Körper durch die Nahrung zugeführte Spannkraft ist eine annähernd konstante Größe, welche auf 345000 Kilogrammeter zu schätzen ist. Von diesen werden etwa 45000 Kilogrammeter auf die Herzarbeit eines mittlere Muskelarbeit Verrichtenden gerechnet. Bei jedem Klappenfehler tritt Erhöhung der Arbeitsaufgabe für das Herz ein. Was an Kraft für das Herz mehr verwendet wird, geht von der Hauptsumme (den 345000 Kilogrammetern) ab und addiert sich dem mittleren Betrag für die Herzarbeit (45000 Kilogrammmeter) zu. Eine unbedingte absolute Kompensation in dem Sinne, daß die vor dem Eintritt des Klappenfehlers bestehende Leistungsfähigkeit des

*) Vgl. Krehl, Die Erkrankungen des Herzmuskels, S. 110 ff.

**) B. Lewy, Die Arbeit des gesunden und des kranken Herzens. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 31, S. 321 u. 521.

***) Vgl. v. Jürgensen, Klappenfehler, S. 9 f.

Gesamtorganismus vollkommen hergestellt wird, ist daher nicht möglich; denn die von dem Herzen für sich mehr geforderte Spannkraft geht für die anderen Aufgaben des Körpers verloren. Je größer der Anspruch ist, den das Herz für sich selbst an den Gesamtvorrat von Spannkraft macht, desto weniger davon bleibt für die Muskeln übrig. Vollständige Körperruhe stellt die ganze Menge der verfügbaren Energie in die Dienste des Herzens. Dieses würde dann 345000 Kilogrammeter verbrauchen können, d. h. 7,7 mal soviel als das normale Maß. Damit ist aber auch die äußerste Grenze erreicht. Ein Mehr an Arbeit ist nicht möglich, weil ein Mehr an Energie nicht geliefert werden kann. Die Leistungsfähigkeit eines Muskels ist im allgemeinen seinem Gewicht proportional. Das mittlere Herzgewicht wird zu 300 g angenommen. Ein Herz, das die äußerste mögliche Leistung vollbrächte, müßte also $7{,}7 \times 300 = 2310$ g wiegen. Das höchste von STOKES beobachtete Herzgewicht beträgt 1980 g, also 6,6 mal soviel wie das normale. Es ist das eine Zahl, welche der aus der Theorie abgeleiteten ziemlich nahe kommt.

Die Klappenfehler haben noch in anderer Weise eine Beeinträchtigung der Herzpumpe zur Folge*), indem sie nämlich deren normal vorhandene Fähigkeit schmälern, die ihr gestellte Arbeitsaufgabe auf mehr als eine Weise zu lösen, und zwar so, daß bei dieser oder jener Art der Lösung eine Mehrarbeit nicht erwächst. Beim Gesunden sollen in jeder Minute 4200 ccm Blut mit einem Kraftaufwand von 1,4 Kilogrammeter (= 815 Kilogrammeter für die Stunde) durch die Kapillaren getrieben werden. Es kann dabei sowohl die Zahl der Herzkontraktionen als die Größe des Schlagvolumens in weiten Grenzen wechseln. Es ist z. B. ganz gleichgültig, ob die 4200 ccm Blut durch 60 einzelne Herzschläge mit je 70 ccm Schlagvolumen, oder durch 70 Schläge mit je 60 ccm Schlagvolumen, oder durch 100 Schläge mit je 42 ccm Schlagvolumen usw. befördert werden; es ist ebenso gleichgültig, ob die Systole verhältnismäßig kurz oder lang ist; — berechnet man die hierbei sich ergebende Herzarbeit, so erhält man stündliche Werte, die nur um etwa 30 Kilogrammeter voneinander (bezw. von dem Mittelwert von 815 Kilogrammetern) abweichen, also um Beträge, welche durchaus innerhalb der Fehlerquellen liegen und daher vernachlässigt werden können. Ist sonach der zeitliche Verlauf der einzelnen Herzkontraktionen bei gesunden Klappen für die Auswertung der Herzarbeit unwesentlich, so ändert sich dies, sobald ein Klappenfehler eintritt. B. LEWY bringt folgende Beispiele**) (vorausgesetzt wird immer, daß in der Minute 4200 ccm Blut umgetrieben werden sollen):

Aortenstenose, bei welcher durch Verwachsung der Ränder zweier Klappen sieben Zehntel der Öffnung dauernd verschlossen sind:

60	Pulse	in	der	Minute	—	Stundenarbeit	des	Herzens	1000	kgm
70	"	"	"	"	—	"	"	"	1150	"

Aorteninsuffizienz, bei welcher etwa zwei Zehntel der Klappe ständig offen bleiben:

70	Pulse	in	der	Minute	—	Stundenarbeit	des	Herzens	1050	kgm
140	"	"	"	"	—	"	"	"	1530	"

Mitralinsuffizienz, bei welcher etwa zwei Zehntel der Klappe offen bleiben:

60	Pulse	in	der	Minute	—	Stundenarbeit	des	Herzens	1900	kgm
70	"	"	"	"	—	"	"	"	2100	"

*) Vgl. v. JÜRGENSEN, a. a. O., S. 11 f.
**) Die Art der Berechnung muß im Original nachgesehen werden.

Diese theoretisch berechneten Werte sind natürlich nur sehr annähernde. Immerhin läßt sich aus ihnen entnehmen, wie sehr die Fähigkeit der Anpassung, welche dem gesunden Herzen in so hohem Maße zukommt, bei dem klappenkranken Herzen beeinträchtigt ist. Dies gilt allerdings nur, wenn die Störungen einen bestimmten Wert erreicht haben. B. LEWY berechnet, daß bei Stenosen erst dann die geänderten mechanischen Bedingungen sich geltend machen, wenn etwa zwei Drittel der Mündungen dauernd verschlossen sind, bei Schlußunfähigkeit der Klappen aber schon, sobald etwa ein Fünftel der Mündung offen steht.

v. JÜRGENSEN macht mit Recht der LEWYschen Aufstellung gegenüber den Einwand, daß bei derselben die Dauer der Diastole, d. i. der Erholungszeit des Herzens, vollständig vernachlässigt ist. „Wenn z. B., wie rechnerisch ausgeführt wurde (s. oben), bei der eine bestimmte Größe erreichenden Insuffizienz der Aortenklappen durch das Ansteigen der Schlaghäufigkeit von 70 auf 120 eine Ersparnis in der Stundenarbeit des Herzens von 420 kgm erzielt wird, so ist es doch zweifelhaft, ob das dem Herzen zum Nutzen gereicht. Denn seine Ruhezeit würde ihm dabei sehr erheblich gekürzt. Auf die Frage: Was ist vorzuziehen, mehr Arbeit und bessere Ernährung oder weniger Arbeit und schlechtere Ernährung? kann nur die Erfahrung oder das Experiment Antwort geben“*).

In unseren bisherigen Erörterungen hatten wir den Fall angenommen, daß die Kompensation des supponierten Klappenfehlers eine vollständige sei, daß die Veränderungen an der Klappe nicht weiter schreiten, und daß an dem Herzmuskel keinerlei interkurrierende Schädigungen sich geltend machen. Wir hatten gesehen, daß unter dieser Annahme ein hypertrophischer Ventrikel sich verhalten könne, ja verhalten müsse wie ein hypertrophischer Biceps. (Daß trotzdem das betreffende Individuum nicht so günstig gestellt ist wie ein Mensch mit normalem Herzen, haben wir soeben ausführlich erörtert.) Nun zeigt die alltägliche Beobachtung, daß in der großen Überzahl der Fälle ein hypertrophischer Ventrikel sich doch nicht so verhält wie ein hypertrophischer Biceps, daß er vielmehr an Leistungsfähigkeit vergleichsweise weit zurücksteht, und vor allem, daß er weit früher als jener, im mittleren Lebensalter, oft sogar schon viel eher, zu erlahmen beginnt. Wie ist dies zu erklären? — Es stehen sich hier zwei Meinungen gegenüber: einmal die Anschauung der Leipziger Schule, hauptsächlich durch KREHL und ROMBERG vertreten, und die Ansicht von MARTIUS, die dieser in einem geistvollen Artikel „Allgemeine Kreislaufstörungen“ (in LUBARSCH-OSTERTAGS Ergebnissen der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, I. Jahrg., 2. Abt., Wiesbaden 1895) niedergelegt hat. MARTIUS schreibt: „Tatsächlich versagt der hypertrophische Herzmuskel öfter, leichter, schneller, d. h. schon geringeren Mehrforderungen gegenüber, wie der normale Muskel. Woran liegt das? Trägt, wie es scheinen könnte, die Hypertrophie den Keim der Schwäche in sich? Dies ist ein innerer Widerspruch. Weisen wir ihn aber ab, so bleibt die Frage bestehen: Warum versagt der hypertrophische Herzmuskel tatsächlich leichter wie der normale? Die Antwort lautet: Das hypertrophische Herz des Kranken mit kompensiertem Klappenfehler versagt deshalb leichter, weil es höheren Ansprüchen gegenüber weniger an Reservekraft zuzusetzen hat; und es besitzt trotz seiner Hypertrophie weniger Reservekraft, weil die durch den Klappen-

*) v. JÜRGENSEN, a. a. O., S. 13.

fehler dauernd für die bloße Unterhaltung des Kreislaufs in Anspruch genommene Energiemenge größer ist als der Zuwachs an Kraft durch die Hypertrophie. Sachliche Voraussetzung ist dabei nicht, daß der hypertrophische Muskel eben wegen seiner Hypertrophie minderwertig werde — was unverständlich ist — sondern lediglich die Annahme, daß ein Muskel um so schneller versagt, je häufiger und je länger er maximal oder nahezu maximal angestrengt wird — was durchaus der Erfahrung entspricht."

Dem gegenüber behaupten KREHL und ROMBERG, daß der hypertrophische Herzmuskel theoretisch dieselbe Reservekraft, dieselbe Fähigkeit zu gesteigerter Arbeit besitze wie der gesunde. Auch wir sehen nicht ein, warum der hypertrophische Herzmuskel nicht einen analogen Vorrat an Reservekraft haben sollte, wie ein hypertrophischer Skelettmuskel, da der Besitz der Reservekraft einmal eine — höchst wundersame — Eigenschaft des normalen Muskels ist. MARTIUS hat für seine These, daß ein hypertrophisches Herz eine geringere Reservekraft habe als ein normales, keinen Beweis beigebracht und einen solchen auch gar nicht beizubringen gesucht. Er schreibt: „Man wird sagen: das ist eine Hypothese. Ich sage: Das ist die einfachste Beschreibung der tatsächlich vorliegenden Erfahrungen." In praxi hat MARTIUS zweifellos recht. Wenn nun aber ein hypertrophisches Herz bei der großen Mehrzahl der Patienten nicht dieselbe Reservekraft entwickelt wie ein normales, dann verhält es sich eben wie ein anormales. Worin ist nun das Anormale begründet? Die Antwort lautet: In der Veränderung der anatomischen Struktur. Es ist ein außerordentliches Verdienst der Leipziger Schule, auf die pathologischen Veränderungen, die sich zwar nicht an allen, aber doch an weitaus der Mehrzahl der hypertrophischen Herzen finden, nachdrücklichst hingewiesen zu haben. Herbeigeführt sind diese Veränderungen zum größten Teil durch dieselben Schädlichkeiten, die auch die Klappenfehler bedingen. Die Bakterien, die die Endokarditis verursachen, schädigen auch das Myocardium, nur daß diese Schädigungen nicht so unmittelbar zu leicht nachweisbaren klinischen Symptomen führen wie die Veränderungen an den Herzklappen. Diesen Standpunkt drückt v. JÜRGENSEN in dem Satze aus: „Nicht Endokarditis — Pankarditis heißt die Diagnose der Zukunft"*). KREHL, dem mit das Hauptverdienst an der Aufdeckung der betreffenden Verhältnisse zukommt, schreibt**): „Wenn so viele der Kranken an den mannigfaltigsten Beschwerden leiden und ganz besonders über ungenügende Leistungsfähigkeit ihres Kreislaufapparates klagen, so liegt das vor allen Dingen in dem Zustand des Herzmuskels. Sehr oft ist der hypertrophische Herzmuskel von Anfang an nicht vollkommen gesund. Häufig geben ja Infektionen die erste Veranlassung zur Ausbildung der Hypertrophie; sind sie doch entschieden die wichtigste Veranlassung zur Entstehung von Klappenfehlern. Die infektiösen Prozesse ergreifen aber, wenn überhaupt das Herz beteiligt ist, fast immer das ganze Organ, vor allem auch die Muskulatur. Es entstehen in ihr bei den verschiedensten Infektionskrankheiten und gerade auch bei der Polyarthritis rheumatica allerlei Degenerationen der Fasern, interstitielle Entzündungen und Erkrankungen der Arterien. Daß diese anatomischen Veränderungen des Myokards zu lebhaften Funktionsstörungen führen, kann nicht zweifelhaft sein. Sie können zu muskulären

*) v. JÜRGENSEN, Endokarditis, S. 1.
**) Pathologische Physiologie, 3. Aufl., Leipzig 1904, S. 51 f.

Insuffizienzen (s. oben) führen. Ferner beobachten wir nicht selten schon im ersten Beginn Erweiterungen, welche keineswegs auf ein vergrößertes Schlagvolumen, sondern vielmehr auf mangelhafte Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels zurückzuführen sind, so z. B. die so oft zu findende Erweiterung der rechten Kammer im Beginn von Mitralinsuffizienzen. Auch für den weiteren Verlauf der Krankheitsprozesse bei Klappenfehlern sind die myokarditischen Veränderungen von großer Bedeutung. Sie haben nämlich die Tendenz, sich auszubreiten, sind von Anfang an meist chronischer und progredienter Natur. Während sie an der einen Stelle unter Bildung von schwieligen Bindegewebsnarben ausheilen, schreiten sie an anderen weiter und sorgen so dafür, daß die mit der Entzündung verbundenen Schädigungen sich andauernd geltend machen. Die Heilung folgt ja auch nur in beschränktem Sinne, nämlich durch Bildung von Bindegewebe. Eine Wiederherstellung der Muskelfasern findet nicht statt, und es ist sehr wohl möglich, daß die Bindegewebsschwielen an manchen Orten des Herzens die Kontraktionen wesentlich beeinträchtigen. So kann man die herabgesetzte Leistungsfähigkeit vieler hypertrophischer Klappenfehlerherzen verstehen — sie stehen unter dem Einfluß einer chronischen Entzündung. Diese chronischen Entzündungen sind tatsächlich in Klappenfehlerherzen nachgewiesen. Sie brauchen natürlich nicht in jedem da zu sein, erreichen auch in dem ergriffenen Organ sehr wechselnde Ausdehnung und Stärke. Intensität wie Beschaffenheit der Myokarderkrankung stehen in keinerlei Beziehung zu der Art des Klappenfehlers und zu seinem Alter — lauter Momente, welche zum Verständnis des wechselnden Verhaltens solcher Herzen beitragen. Ferner bedenke man: Der fortschreitende Charakter der endo- wie myokarditischen Prozesse muß die Leistungsfähigkeit des Herzens deswegen so ganz besonders ungünstig beeinflussen, weil durch die weitergehende Endokarditis und die damit verbundene Verstärkung des Klappenfehlers die Anforderungen an dasselbe mehr und mehr wachsen, durch die Entzündungen im Muskel aber seine Kraft in gleichem Maße sinkt. Also die Dinge liegen häufig so ungünstig wie möglich. — Manches hypertrophische Herz verhält sich jeder größeren Anforderung gegenüber ablehnend; es kann sie nicht erfüllen. Das weiß sein Träger und mutet es ihm nicht zu. Wird aber ihre Ausführung versucht, so ermüdet der Motor viel schneller als das gesunde Organ, und die Ermüdung wird nicht durch rasche Erholung ausgeglichen, sondern führt zu lang dauernden oder sogar irreparablen Störungen. Schon lange wußte man, daß Menschen mit Herzhypertrophien durch körperliche Anstrengungen ungewöhnlich gefährdet oder sogar dauernd geschädigt werden. Daher die stets erneuten Warnungen der Ärzte. So vertragen manche Frauen mit Herzfehlern das Puerperium außerordentlich schlecht. So können ferner solche Kranke durch Körperbewegungen, die vielleicht noch ausgeführt werden, aber mit ungewohnter Anstrengung verknüpft sind, auf das schwerste geschädigt werden. Es leidet die Akkomodation des Herzens für längere Zeit, eine mit Herzinsuffizienz identische „Kompensationsstörung" stellt sich ein."

Krehl betont übrigens selbst, daß in vielen Fällen anatomische Veränderungen und Funktionsstörungen nicht miteinander parallel gehen, und daß wir in diesen Verhältnissen noch durchaus nicht überall klar sehen. So ist z. B. noch unaufgeklärt, weshalb in manchen Fällen von Nephritis das hypertrophische Herz einer genügenden Leistungsfähigkeit entbehrt. (Albrecht hat allerdings in neuester Zeit Herzmuskelveränderungen bei Nephritischen beschrieben, die die Insuffizienz des Or-

ganes erklären würden.*)) Ferner ist noch unklar, aus welchem Grund das infolge überreichlichen Biergenusses oder infolge anstrengender Muskelarbeit hypertrophisch gewordene Herz plötzlich insuffizient wird. Von BOLLINGER und RIEDER wird betont, daß bei solchen Patienten das Myokard häufig keine anatomischen Veränderungen aufweist. In anderen Fällen freilich sind ausgedehnte fettige Degenerationen und frische Entzündungen gesehen worden, die für eine Erklärung der herabgesetzten Leistungsfähigkeit vollkommen ausreichen würden**). Frische Infiltrationsherde liegen dann durch das Myokard zerstreut; sie sind wohl als Ausdruck davon zu betrachten, daß das durch Alkohol geschädigte Herz der Festsetzung von Entzündungserregern besonders leicht zugänglich ist. — RIEDER lehnt die Anschauungen von KREHL und ROMBERG ab, daß in der Regel anatomische Veränderungen die Ursachen der Herzinsuffizienz seien. Er schreibt: „Könnten sich nicht einzelne solcher Veränderungen, wie sie KREHL an den von ihm untersuchten pathologischen Herzen gefunden, auch an scheinbar gesunden Herzen finden? Diesbezügliche Kontrolluntersuchungen sind meines Wissens nicht ausgeführt worden.“ Ferner: „Der durch BOLLINGER und seine Schüler durch vielfache Untersuchungen des Herzmuskels gelieferte Nachweis, daß derselbe (bei der sogenannten idiopathischen Herzhypertrophie) mikroskopisch in der Regel keine größere pathologische Veränderung zeigt, ist meines Erachtens bis jetzt nicht durch anderweitige Untersuchungsergebnisse zu Falle gebracht worden.“ Dem gegenüber sei betont, daß KREHL und ROMBERG durchaus nicht den Anspruch erheben, in allen Fällen von Herzhypertrophie deutlich nachweisbare anatomische Veränderungen konstatiert zu haben. Was den speziellen Fall des „Münchener Bierherzens“ anbetrifft, so dürfte, selbst wenn keinerlei anatomische Veränderungen nachweisbar sind, die ständig wiederholte Alkoholwirkung an sich eine genügende Erklärung für schließlich eintretende funktionelle Störungen abgeben.

Zweifellos ist der anatomische Nachweis von degenerativen und entzündlichen Veränderungen am Myokard von außerordentlichem Werte. In ihm haben wir eine gesicherte Basis, von der aus wir die Funktionsstörungen der geschädigten Herzen erklären können. Es können aber auch zu hochgradigen Störungen führende Veränderungen im physikalisch-chemischen Gefüge des Herzmuskels vorhanden sein, ohne daß wir sie anatomisch nachweisen können. Sehen wir doch auch sonst so häufig unter der Einwirkung von Giften (nicht bloß von Nervengiften!) Störungen und Erlahmen der Funktion eintreten, ohne daß wir mit unseren derzeitigen optischen und chemischen Hilfsmitteln eine Änderung des anatomischen Gefüges der Organe nachweisen können. — Hier sei noch nachdrücklich betont, wie wichtig beim Herzmuskel (wie bei allen anderen Organen und Geweben) die Untersuchung im frischen Zustand (unfixiert und ungefärbt) ist. Nur auf diesem Wege kann man z. B. trübe Schwellung oder beginnende Verfettung erkennen. Beide führen zunächst durchaus noch nicht zur Verdeckung der anatomischen Struktur; die Quer- wie Längsstreifung bleibt oft vollkommen erhalten; es kann dann vorkommen, daß selbst ein Geübter an einem fixierten und gefärbten Präparat nichts Abnormes erkennt, während doch eine bei frischer Untersuchung sofort erkennbare, allgemeine, trübe Schwellung des ganzen Organes vorhanden ist. Eine solche wird man freilich bei makroskopischer

*) Der Herzmuskel, Berlin 1903, S. 361.
**) Vgl. KREHL, a. a. O., S. 53.

Betrachtung nicht leicht übersehen. Sorgfältige, systematische, makroskopische Durchmusterung der einzelnen Herzabschnitte ist tatsächlich von größter Wichtigkeit. Bei Tierversuchen hat man, ehe man eine anatomische Veränderung am Herzen konstatiert, stets ein normales Herz der gleichen Tierart zum Vergleich heranzuziehen, da sich die Herzen verschiedener Tierarten bezüglich der Deutlichkeit der Quer- und Längsstreifung, der Körncheneinlagerung, der Größe des Kerns und des Sarkoplasmas, der Bindegewebsverbreitung wesentlich verschieden verhalten.

Wir kommen nunmehr zur Schilderung der einzelnen **Degenerationszustände**, die am Herzen beobachtet werden. In Betracht kommen die Veränderungen an den Gefäßen und an der Muskelsubstanz. In der Muskelsubstanz sind die Ganglienzellen eingeschlossen. Selbstverständlich können auch diese gelegentlich — durch Gifte, Infektionsstoffe etc. — morphologisch und funktionell verändert sein. Da wir uns aber schon über die normale Funktion der Ganglienzellen im Herzen noch durchaus nicht klar sind (wie früher auseinandergesetzt, stellen sie nach der älteren Theorie motorische Zentren, nach His und Romberg sensible Apparate, nach der modernen Herzlehre Durchgangsstationen für extrakardiale Nerven dar), so können wir uns naturgemäß erst recht keine Vorstellung darüber machen, was die etwa aufgefundene histologische Veränderung der Herzganglien für die Funktion des Herzens bedeutet. Veränderungen an den Herzganglien sind mehrfach beschrieben worden (ausführliche Darstellung siehe im „Speziellen Teil"). Um ein sicheres Urteil darüber zu gewinnen, daß wirklich etwas Pathologisches vorliegt, müßten wir zu allererst die normale Histologie der Herzganglienzellen genauer kennen; vor allem müßte festgestellt werden, ob nicht schon normalerweise an einzelnen Ganglienzellen Zeichen des Absterbens beobachtet werden. Wenn es sich herausstellen sollte, daß gewisse Stoffe bestimmte, stets wiederkehrende, mit untrügerischer Methode nachweisbare Veränderungen an den Ganglienzellen des Herzens hervorrufen, so wäre das zweifellos eine wichtige, interessante Konstatierung, und man könnte von hier aus vielleicht zu einiger Aufklärung über die Bedeutung der Herzganglien gelangen. Vorläufig aber scheint mir ein gesichertes Grundmaterial noch durchaus zu fehlen.

Veränderungen des Myokards kommen (abgesehen von traumatischen Einflüssen) zustande einmal durch die Einwirkung von Giften, sei es, daß dieselben von außen zugeführt, sei es, daß sie im Körper innerhalb von Bakterienherden oder durch fehlerhaften Stoffwechsel gebildet werden, und zweitens durch Einwirkung von Mikroorganismen an Ort und Stelle (wobei ja ebenfalls die Wirkung der löslichen, von den Bakterien gebildeten Giftstoffe wesentlich mit in Betracht kommt). Durch Intoxikation entsteht Degeneration, durch Infektion Entzündung (plus Degeneration) des Myokards. Unter der Einwirkung von Zellgiften (Arsen, Phosphor, Diphtherietoxin etc.) entsteht stets zunächst parenchymatöse Degeneration. Dieselbe äußert sich in trüber Schwellung und Verfettung; sehr häufig entsteht zunächst die erstere und geht dann in die letztere über. An die parenchymatöse Degeneration kann sich Entzündung anschließen, indem die einwirkende Substanz schließlich auch die Gefäße schädigt, und zugleich die nekrobiotisch absterbenden Zellen (wie alles im Absterben begriffene Protoplasma) chemotaktisch wirken (vgl. Kap. IV, S. 243).

Trübe Schwellung der Herzmuskelfasern wird durch Phosphor und Arsen, durch Schwermetallsalze, durch Diphtherietoxin und andere Bakteriengifte herbeigeführt. Bei trüber Schwellung sind die Muskelfasern dicht mit stark lichtbrechenden kleinen Körnchen überstreut (Körnchen, allerdings weit feinere und viel weniger zahlreich, finden sich auch in den normalen Herzmuskelfasern — man sieht, wie notwendig der direkte Vergleich mit einem Kontrollpräparat ist). Durch die Körnung ist keineswegs immer die Quer- und Längsstreifung verloren gegangen; die letztere sieht man im Gegenteil manchmal besonders deutlich; viel eher ist die Querstreifung gestört. Man untersucht am einfachsten ein Zupfpräparat in 0,6 % NaCl-Lösung, ferner auch einen Gefrierschnitt, eventuell nach vorherigem 12—24stündigem Einlegen in 10 % Formollösung. Sehr häufig führt schon die makroskopische Betrachtung zur Konstatierung der degenerativen Veränderung: der Herzmuskel sieht nicht mehr lebhaft rot, dabei an den Schnittstellen etwas durchscheinend aus, sondern mehr braun als rot, trüb, undurchsichtig. Trübe Schwellung geht, wie bemerkt, sehr häufig in Verfettung über; so sieht man bei Vergiftung mit Diphtherietoxin bei Tieren, die nach 24 Stunden gestorben sind, ausgeprägte trübe Schwellung, bei solchen, die nach 36—48 Stunden oder noch später eingegangen sind, Verfettung der Herzmuskelfasern.

Fettige Degeneration des Herzmuskels kann einmal durch andauernde fieberhafte Temperatursteigerungen, weiterhin durch allgemeine oder lokale Anämie, oder durch venöse Stauung, oder durch andere Ernährungsstörungen bedingt sein; akute fettige Degeneration ist meist durch Intoxikation verursacht. Bei der Herzverfettung sind die Muskelzellen von Fettröpfchen angefüllt, die meist in Längsreihen angeordnet sind. Die Fettröpfchen sind im allgemeinen sehr klein; nur bei hochgradiger Verfettung und zugleich längerem Bestehen derselben sieht man größere Fettröpfchen — nie aber so große wie in der verfetteten Leber. Die Verfettung ist am frischen Präparat leicht zu konstatieren: die starke Lichtbrechung, die Unauflöslichkeit in Essigsäure, die Färbung mit Sudan, die Schwärzung mit Osmium stellen die Diagnose sicher. Bei Härtung in Alkohol wird naturgemäß das Fett ausgezogen; es sind dann bei hochgradiger Verfettung eventuell Lücken in den Herzmuskelfasern an der Stelle der größeren Fettropfen, sehr häufig aber nichts zu sehen. Anatomisch tritt die fettige Entartung des Herzmuskels entweder als diffuse oder häufiger als mehr herdförmig-umschriebene Erkrankung auf, die bei einigermaßen erheblicher Ausbreitung durch das Auftreten zahlreicher, quer zur Längsrichtung des Muskels gelegener, gelber Verbreitungsfelder die bekannte Tigerung des Herzmuskels bedingt*). RIBBERT wies nach, daß diesem eigenartigen Verhalten eine schon unter normalen Verhältnissen ungleichmäßige Blutverteilung zugrunde liegt; er konnte zeigen, daß bei künstlicher Injektion zwischen den Injektionsgebieten regelmäßig Felder mit leeren oder schlecht gefüllten Kapillaren liegen, und schließt daraus, daß bei verringertem Blutdruck in diese schon anatomisch schlechter gestellten Teile auch weniger Blut hineingelangt. Tatsächlich läßt sich durch Injektion an fleckig verfetteten Herzen konstatieren, daß die nicht degenerierten Abschnitte das mit Blut versorgte Stammgefäß enthalten, während die Injektion der übrigen Kapillaren nur bis an die Grenze des entarteten Bezirks zu verfolgen ist. — Früher nahm

*) Vgl. für das Folgende das ausgezeichnete Sammelreferat von THOREL, „Pathologie der Kreislauforgane“ in LUBARSCH-OSTERTAGS „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie“, IX. Jahrgang, 1. Abt., Wiesbaden 1904.

man als gewissermaßen selbstverständlich an, daß bei fettiger Degeneration das Fett an Ort und Stelle aus sich umwandelndem Eiweiß entstehe; vor allem schien der so häufig zu beobachtende Übergang der körnigen Trübung in Verfettung hierfür beweisend zu sein. Nach den bekannten Arbeiten von ROSENFELD, KRAUS u. a. wird man aber wohl diese scheinbar so überzeugende Hypothese aufgeben und annehmen müssen, daß auch das Fett des fettig metamorphosierten Herzmuskels analog der Fettbildung in anderen inneren Organen als zugewandertes Fett aus den Fettdepots des Körpers zu betrachten ist. Zwar hat LINDEMANN neuerdings behauptet, daß das Degenerationsfett sich von dem Fett der Fettdepots und andererseits auch von dem leicht extrahierbaren Fett des normalen Herzens chemisch unterscheide. Dem widersprechen aber die exakten Versuche WINKLERS. WINKLER fütterte Hunde genau nach den Vorschriften ROSENFELDS längere Zeit mit fettfreiem, magerem Rindfleisch und dann mit Zusätzen von Hammeltalg, bis in den Fettdepots der Tiere ein dem Hammelfett sehr ähnliches Fett vorhanden war; dann wurden die Tiere langsam mit Phosphor vergiftet, getötet und die Fettmassen des Myokards sowie des Herzbeutels mit dem subkutanen Fett verglichen; daneben wurden Kontrollversuche an phosphorvergifteten, sonst normalen Hunden angestellt. Der Vergleich ergab, daß das Fett des Myokards der P-Tiere mit Hammelfett identisch war. Daraus schließt WINKLER, daß die Fettmetamorphose des Herzfleisches mit der Fetteinwanderung in Brustdrüsenepithelien, Leberzellen etc. auf eine Stufe zu setzen ist. Die näheren Vorgänge stellt er sich derart vor, daß sich die Muskelfasern des Herzens schon normalerweise als Kraftquelle ihrer Leistung mit Fett beladen; während dieses Fett aber im normalen Zustande wieder verbrannt wird, sind erkrankte Muskelfasern dazu nicht imstande, sodaß das Fett in ihnen dauernd abgelagert wird.

Neben körniger Degeneration und Verfettung kommen gelegentlich auch hyaline und vakuoläre Degeneration und Zerbröckelung der Herzmuskelfasern vor, und zwar im Verlaufe von Intoxikationen, Infektionen, Entzündungen, lokaler Ischämie und chronischer Stauung. Die Veränderungen können unter Umständen eine solche Ausdehnung erreichen, daß sie ein mattes Aussehen und graue oder gelbliche Färbung des Herzmuskels bedingen. Bei der vakuolären Degeneration treten im Zellprotoplasma Flüssigkeitstropfen auf. Bei der hyalinen Degeneration verlieren die Muskelfasern ihre Querstreifung und können zu hyalinen Ballen und Schollen zerfallen*).

Einfache **Atrophie** der Herzmuskelfasern ist eine häufige Teilerscheinung von senilem oder von frühzeitigem, durch maligne Geschwülste, Lungenschwindsucht und anderen Krankheiten verursachtem Marasmus. Sie ist durch eine Verkleinerung der Zellen, oft auch durch eine gleichzeitige Vermehrung der in den Zellen vorkommenden, gelbbraunen Pigmentkörner charakterisiert, sodaß der verkleinerte Herzmuskel eine bräunliche Färbung erhält, und man den Zustand als braune Atrophie bezeichnet.

Bei der Sektion menschlicher Leichen beobachtet man häufig eine eigentümliche Veränderung des Herzens, nämlich einen Zerfall der Herzmuskelfasern in einzelne Elemente oder vielmehr Segmente: sogenannte **Segmentatio** oder **Fragmentatio Myocardii**. Auf diese Veränderung ist zuerst von französischen Forschern hingewiesen worden, die in ihr

*) Vgl. ZIEGLER, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 10. Aufl., Jena 1902, S. 29 f.

eine eigentümliche Erkrankungsform des Herzmuskels (Myocardite segmentaire) erkennen wollten. Die Veränderung findet sich einerseits bei plötzlichem gewaltsamen Tode (durch Erhängen, Ertrinken, Sturz oder irgend ein anderes Trauma), anderseits bei Herzen, deren Muskulatur durch Ischämie, Intoxikationen, Infektionen (Typhus abdominalis, Diphtherie, Pneumonie, Pocken, Pyämie, Nephritis) verändert ist oder in atrophischem Zustand sich befindet. Über die Fragmentatio myocardii existieren eine ganze Reihe von Untersuchungen. Einer der neuesten Autoren, STRECKEISEN, charakterisiert die Veränderung folgendermaßen*): „Makroskopisch fällt zunächst die Weichheit und Schlaffheit des Herzmuskels auf. Bei stark ausgesprochener Fragmentation läßt sich dieselbe an der leichten Zerreißlichkeit, der Lockerung des Zusammenhangs, der Weichheit und der leichten Auffaserung erkennen, sodaß sich die Muskulatur wie weiche Butter schneidet. Leichtere, herdweise Fragmentation ist jedoch nur durch das Mikroskop als solche zu diagnostizieren. Mikroskopisch charakterisiert sich die Fragmentation durch den Zerfall der Muskelzellbalken in eine Anzahl hinter- und auch nebeneinander gelegener Bruchstücke von verschiedener Zahl und Länge.“ Was die Lokalisation anbetrifft, so fand STRECKEISEN in 18 Proz. der Fälle die Fragmentation auf die linksseitigen Papillarmuskeln beschränkt; in 10 Proz. die linken Papillarmuskeln und das Septum befallen; in 20 Proz. außerdem noch die linke Ventrikelwand ergriffen; in 15 Proz. zu den vorstehend aufgeführten Teilen auch die rechtsseitigen Papillarmuskeln affiziert, und in 37 Proz. der Fälle das ganze Herz von Fragmentation durchsetzt, doch so, daß dieselbe rechts viel weniger ausgesprochen war als links. In den Vorhöfen war Fragmentation nicht nachzuweisen. — Früher nahm man an, daß die Segmentation in den EBERTHschen „Kittleisten“ (s. oben S. 651) erfolge; es ist aber durch zahlreiche Forscher nachgewiesen worden, daß die Trennung zum mindesten ebensooft auch im Zellkörper selbst statthat. ÖSTREICH beobachtete, daß die Bruchstelle oft dicht neben einer Kittleiste, nur um wenige Querscheiben von derselben entfernt, sich findet, daß sie bisweilen in der Gegend des Kerns sitzt, sodaß der Kern mit einem Teile seines Umfanges halbkugelig aus der Bruchfläche hervorragt; ferner fand er teilweise Einrisse, unvollständige Querbrüche und auch Längsbrüche. STRECKEISEN fand die Fragmentatio myocardii bei 56,6 Proz. der sezierten Leichen, TEDESCHI bei 48 Proz., KARCHER bei ca. 66 Proz. Zur Konstatierung der Fragmentation ist am meisten frische Untersuchung geeignet: Zupfpräparat oder Gefrierschnitt; eventuell ist $^1/_2$ $^0/_0$ Essigsäure zur Darstellung der Kittleisten zu verwenden. Zur Fixierung eignen sich absoluter Alkokol, Müllersche Flüssigkeit etc. — Was ist nun die Bedeutung der Fragmentatio myocardii? Die französischen Autoren sehen dieselbe als einen während des Lebens sich entwickelnden, degenerativen Prozeß an. Diese Meinung wird von den deutschen Forschern — mit Recht — abgelehnt. Nach diesen ist die Fragmentation eine agonale Erscheinung. Sie ist nach v. RECKLINGHAUSEN „hervorgerufen durch die krampfhaften Kontraktions- und Überreizungszustände, mit denen die Agone doch wohl einsetze, sodaß die perverse agonale Kontraktion der Muskelsubstanz direkt in die Totenstarre und die Zerbröckelung der Struktur übergehe“. Daß die Fragmentation nicht intra vitam entstanden sein kann, geht nach STRECKEISEN

*) STRECKEISEN, Zur Lehre von der Fragmentatio myocardii. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 26, S. 112.

daraus hervor, daß die zerstückelten Muskelzellen, wenn sie schon längere Zeit den vitalen Vorgängen im Organismus ausgesetzt gewesen wären, regressive Veränderungen hätten erleiden müssen; da sie aber histologisch unverändert sind, ihre Bruchflächen frisch aussehen und aufeinander passen, so kann die Veränderung nur unmittelbar vor dem Tode — in der Agone — entstanden sein. Ich möchte mich der Meinung derjenigen anschließen, die annehmen, daß die Fragmentatio myocardii nicht eine agonale, sondern vielmehr eine postmortale Erscheinung sei. Es ist durchaus kein Beweis dafür erbracht, daß in der Agone der Herzmuskel besonders heftige Kontraktionen vollführe. Solche sind nur dann zu erwarten, wenn das Herz gegen besonders hohe Widerstände anzukämpfen hat, z. B. bei tetanischen Krämpfen, bei Erstickung. In weitaus der großen Mehrzahl der Fälle erlischt, wie wir es als Regel in den Tierversuchen sehen, die Herztätigkeit — sei es plötzlich, sei es allmählich — ohne „krampfhafte Überreizungszustände". Daß die Fragmentatio myocardii eine postmortale Erscheinung ist, scheint mir aber vor allem daraus hervorzugehen, daß, während sie bei Sektionen menschlicher Leichen in 50—66 Proz. der Fälle nachweisbar ist, bei Tieren, die unmittelbar nach dem Tode seziert werden, kaum jemals zu sehen ist, und zwar auch nicht unter Bedingungen, wo sie eigentlich zu erwarten gewesen wäre. Ich habe z. B. Kaninchen mit Phosphor oder Diphtherietoxin vergiftet und den schwer kollabierten Tieren schwerste Herzarbeit (durch Injektion von Nebennierenextrakt — s. „Spez. Teil") zugemutet. Die Herzarbeit (hochgradige Blutdrucksteigerung) wurde auch geleistet, aber unmittelbar darauf trat Erlahmung und Tod des überanstrengten Herzens ein. Fragmentation der Herzmuskelfasern war aber trotz Bestehens schwerster degenerativer Veränderungen (trübe Schwellung, Verfettung) nicht zu konstatieren.

Was haben nun die geschilderten degenerativen Veränderungen, insbesondere die parenchymatöse Trübung und die fettige Entartung für einen Einfluß auf die Funktion des Herzens? Man sollte meinen, daß ein Herzmuskel, der diese Veränderungen hochgradig ausgebildet zeigt, zu irgend erheblicher Arbeitsleistung ganz ungeeignet sei. Tatsächlich erlahmt ja schließlich ein solches Herz, und der Tod tritt ein. Welches die näheren Umstände sind, die dieses Versagen herbeiführen, wann dieser Zeitpunkt eintritt, wie weit die Veränderungen am Herzmuskel vorgeschritten sein müssen, warum der Tod gerade in dem gegebenen Moment eintritt (und ob nicht vielleicht doch Veränderungen bezw. Störungen am Ganglienzellenapparat die Ursache bilden) — das wissen wir nicht. Das aber ist sicher, daß ein solches Herz kurz vor dem Tode noch ganz beträchtliche Leistungen vollführen kann. Ich war außerordentlich frappiert, als ich bei den obenerwähnten Versuchen mit Phosphor und Diphtherietoxin auf Injektion von Adrenalin den Blutdruck von niedrigsten Werten (20—30 mm Hg) um ganz enorme Beträge (60—80 mm Hg) ansteigen sah. Die Tiere (Kaninchen) waren in extremis; die wenige Minuten später vorgenommene Untersuchung ergab allgemeine parenchymatöse Trübung bezw. hochgradige Verfettung. Die Blutdrucksteigerung infolge Adrenalineinspritzung kommt hauptsächlich durch Verengerung der Gefäße (vergl. das nächste Kapitel) zustande; sekundär ist aber die Herzarbeit ganz außerordentlich gesteigert; denn der linke Ventrikel muß bei jeder Systole das Blut gegen den enorm erhöhten Aortendruck austreiben, sonst würde ja kein Blut in das Arteriensystem geworfen werden, und der Druck auf Null sinken. Diese Tat-

sachen zeigen, daß das Herz, wie übrigens die meisten Organe unseres Körpers, entweder ganz versagt oder aber sehr beträchtliche Arbeit leistet; und so sehen wir selbst hochgradig veränderte Herzen eine Zeitlang noch „ausreichend" arbeiten, d. h. den Blutdruck auf einer absolut vielleicht verminderten, immerhin aber noch recht respektablen Höhe halten und damit die Lebensfunktionen aufrecht erhalten.

Die eben gemachten Konstatierungen lassen es verständlich erscheinen, daß man beim Menschen häufig klinisch kein Zeichen von Herzschwäche entdecken kann, während die Sektion oft recht beträchtliche Verfettungen der Herzmuskelfasern nachweist. KREHL schreibt*): „Wenn, wie es z. B. bei manchen Phosphorvergiftungen der Fall ist, der Fettgehalt (Ätherextrakt) der trockenen Muskelsubstanz von 11 Proz. des Normalzustandes auf 26 Proz. wächst, wenn die mikroskopische Untersuchung beinahe jede Faser mit reichlichen Fettropfen erfüllt zeigt, so ist eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit derartig erkrankter Fasern wahrscheinlich und um so mehr verständlich, als ja diese schweren Entartungen immer durch irgendwelche sehr intensive Giftwirkung bedingt sind. Unbekannt ist vielmehr, was die geringen und mittleren Grade von Verfettung bedeuten. Auch ihnen wird von mancher Seite eine hervorragende Rolle für die Erklärung von Schwächezuständen des Herzens zugesprochen. Jedenfalls kommen sie aber gleichmäßig bei funktionstüchtigen und bei schwachen Herzen vor. Das ist durch gesicherte Beobachtungen erwiesen." LEYDEN gibt an**), daß bei Phosphorvergiftung oder perniziöser Anämie, also bei Erkrankungen, bei denen der Herzmuskel in der Regel ausgiebig fettig entartet, die Patienten keine besonderen Herzsymptome zeigen. FRÄNTZEL hat schwere Verfettungen ohne alle Erscheinungen von seiten des Herzens verlaufen gesehen und weist unter anderem darauf hin, daß bei gewissen Fischen die Muskelfasern regelmäßig von Fett durchsetzt sind, ohne daß dadurch die Kraft der Muskulatur beeinträchtigt werde. Auch LINDEMANN bemerkt, daß die bei Tieren öfters anzutreffende fettige Infiltration des Herzens keine Störung bedingt, und ROSENBACH hat gleichfalls am Sektionstische Fälle von fettiger Degeneration des Herzens gesehen, bei denen während des Lebens keine Störung der Zirkulation vorhanden war. — Zur Entscheidung der strittigen Frage wurden in den letzten Jahren mehrfach experimentelle Untersuchungen angestellt. HASENFELD und FENYVESSY vergifteten Kaninchen mit relativ kleinen Dosen Phosphor, sodaß der Tod erst in 72—144 Stunden erfolgte. Bei der Sektion war immer sehr hochgradige Verfettung nachzuweisen. Bei den Tieren ließ sich auch in den späteren Stadien der Vergiftung weder in der Zahl, noch im Rhythmus, noch in der Kraft der Herzkontraktionen eine besondere Abnormität konstatieren. Erst kurz vor dem Tode stellten sich augenfällige Veränderungen der Herzfunktionen, wie äußerst schwache Herztöne, Verminderung der Pulszahl, hochgradige Arhythmie ein; „da diese Erscheinungen aber bei Einleitung künstlicher Atmung wieder rückgängig wurden, so war offenbar, daß die Herzschwäche nicht allein durch die anatomisch nachweisbare Verfettung, sondern vor allem durch den hochgradigen Sauerstoffmangel des Herzmuskels hervorgerufen war". In einer Anzahl von Versuchen wurden Abklemmungen der Brustaorta (die natürlich den Druck enorm steigern müssen) vorgenommen, um zu sehen, ob das verfettete Herz zu erheblicherer Mehrleistung befähigt sei. Das P-Herz erwies sich in seiner

*) KREHL, a. a. O., S. 61.
**) Vgl. THOREL, Pathologie der Kreislauforgane, S. 617.

Leistungsfähigkeit, selbst bei dauernder Mehrarbeit, dem normalen Herzen annähernd analog. Nur fiel auf, daß der infolge Phosphorvergiftung verfettete Herzmuskel eine erhöhte Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel besaß, sodaß bei Erstickung die Leistungsfähigkeit des verfetteten Herzens sehr bald vermindert wurde.

Haseneeld hat dann weiter den Einfluß und die Bedeutung der Herzverfettung bei Klappenfehlern, insbesondere bei Aorteninsuffizienz untersucht*). Fränkel hatte bereits früher den Zusammenhang der bei Herzinsuffizienzen auftretenden Kreislaufstörungen mit der fettigen Degeneration des Myokards geleugnet. Leube hat gleichfalls die Ansicht ausgesprochen, daß die fettige Entartung des Herzens erst sekundär als Folge der Insuffizienz eines hypertrophischen Herzens entstehe. Auch Romberg hat betont, daß die Bedeutung der fettigen Entartung des Herzmuskels für das Zustandekommen von Zirkulationsstörungen bei Klappenfehlerherzen nicht erwiesen ist. Hasenfeld hat nach dem Rosenbachschen Verfahren von der rechten Carotis aus mit einer vorgeschobenen Sonde die Aortenklappen bei Kaninchen durchstoßen und, wenn sich nach 2—3 Wochen eine Hypertrophie des Herzens entwickelt hatte, die Tiere mit Phosphor (4—9 mg per os) vergiftet. Dabei ergab sich, daß die Aorteninsuffizienztiere die Phosphorvergiftung im allgemeinen schlechter als normale Tiere vertragen, daß die fettige Entartung bei den ersteren schon viel früher als bei den letzteren hohe Grade anzunehmen pflegt. So fand Hasenfeld den Herzmuskel bei Aorteninsuffizienztieren meist schon 40—60 Stunden nach der Vergiftung diffus von Fett durchsetzt, während bei den Kontrolltieren um diese Zeit die Verfettung erst mäßig war. Wenn dem Herzen durch künstliche Kompression der Bauchaorta eine erhöhte Arbeit zugemutet wurde, so zeigte sich, daß mäßig verfettete Aorteninsuffizienzherzen noch zu längerer erhöhter Arbeitsleistung befähigt waren, während das hochgradig verfettete Aorteninsuffizienzherz den erhöhten Arbeitsansprüchen nicht genügte. — Die Beobachtungen von Hasenfeld erscheinen mir von außerordentlicher Bedeutung. Wenn sie sich bestätigten sollten, so wäre damit eigentlich der Beweis erbracht, daß die hypertrophischen Herzmuskelfasern sich doch nicht so verhalten wie die normalen Fasern, da sie sich ja Schädigungen gegenüber viel weniger widerstandsfähig erweisen. Zugleich wäre dadurch wahrscheinlich gemacht, daß ein hypertrophisches Herz nicht — wie theoretisch zu erwarten, und wie auch wir angenommen haben — verhältnismäßig die gleiche Reservekraft besitzt wie das normale Herz.

Wenn in dem Vorstehenden darauf hingewiesen wurde, daß ein selbst hochgradig verändertes Herz zeitweise sogar hochgesteigerten Anforderungen genügen kann, so ist es anderseits doch zweifellos, daß auf die Dauer ein derartiges Herz niemals die gleichen Leistungen vollführen kann wie ein normales, daß es eher ermüden und so den Untergang des Organismus beschleunigen wird.

Das Herz ist auf beständige reichliche Ernährung angewiesen. **Veränderungen der Herzgefäße** werden die Blutdurchströmung beeinträchtigen. Die häufigste Veränderung der Kranzgefäße ist die Arteriosklerose (s. Kap. VIII). Durch zunehmende Verdickung der Intima kann es zu Verschluß eines Gefäßes kommen**). Verschluß größerer Äste

*) Thorel, a. a. O., S. 620 (s. auch im „Speziellen Teil“).

**) Das Folgende nach Ziegler, Spezielle pathologische Anatomie, 10. Aufl., S. 12 ff.

der Koronararterien kann sofortigen Tod durch Aufhebung der Herztätigkeit zur Folge haben (vergl. oben S. 734f.). Häufiger kommt es vor, daß der Tod erst nach Stunden oder Tagen eintritt, wobei sich dann eine ischämische Nekrose des Herzmuskels einstellt. Bei Verschluß kleiner Gefäße oder bei rascher Wiederherstellung der Zirkulation in einem mehr oder minder großen Teil des Verstopfungsbezirks durch kollateralen Blutzufluß kann das Leben nach vorübergehender Störung der Herzfunktion erhalten bleiben, wobei der Erkrankungsherd zur Vernarbung kommt. Sind nach dem Verschluß der Arterie ein bis mehrere Tage vergangen, so zeigt sich im Gebiet der Nekrose eine mattgelbe Verfärbung des Herzmuskels, zu welcher weiterhin eine Erweichung sich hinzugesellt, sodaß man den Prozeß als ischämische Myomalacie bezeichnen kann. Infolge des Morschwerdens der Wand kann es zu Ruptur des Herzens kommen. Der weitere Verlauf ist durch Zerfall, Verflüssigung und Resorption der abgestorbenen Muskelfasern einerseits, durch Bildung von Granulations- und Narbengewebe anderseits charakterisiert. Ein örtlicher Wiederersatz der Muskulatur findet nicht statt. Mit dem Schwunde der verfetteten und nekrotischen Muskelfasern und mit dem Auftreten des Granulationsgewebes gewinnen die Herde mehr und mehr ein graurotes, feuchtes Aussehen; mit der Bildung des Narbengewebes werden sie weiß: es bildet sich eine Herzschwiele. Haben sich infolge von ischämischer Muskelnekrose große, die ganze Wand durchsetzende Herzschwielen gebildet (eine Veränderung, die namentlich an der Spitze des linken Ventrikels und in den daran angrenzenden Teilen vorkommt), so nimmt die häutige, muskellose Ventrikelwand an den Kontraktionen des Herzens keinen Anteil, kann sich dagegen im Laufe der Zeit unter dem Einfluß des Blutdruckes ausbuchten: es entsteht ein partielles Herzaneurysma.

Die Sklerose der Kranzarterien tritt entweder als Teilerscheinung einer allgemeinen Arteriosklerose, insbesondere der aufsteigenden Aorta, oder als eine mehr oder weniger selbständige Erkrankung auf. Manche nehmen an, daß bei diesen mehr isoliert auftretenden Koronarsklerosen syphilitische Prozesse, andere, daß psychische Erregungen, vor allem Kummer und Sorge (Romberg) eine Rolle spielen; noch andere behaupten, daß die Koronararteriosklerose besonders bei Leuten, die gewohnheitsmäßig starke Zigarren rauchen, angetroffen wird (Schrötter). Kranzarteriensklerose führt bekanntlich häufig zu Angina pectoris. Wie dabei die Anfälle zustande kommen, wissen wir nicht. Die einen nehmen einen zeitweise auftretenden „Herzkrampf" oder eine plötzliche abnorme Anspannung der Herzwand durch Erweiterung der Herzhöhlen mit Zerrung der Nerven des Herzens an, während andere meinen, daß eine direkte Schädigung, eine Hyperästhesie der die erkrankten Gefäße begleitenden Nerven oder eine Erregung derselben durch ungenügende Blutversorgung der Herzwand der Angina pectoris zugrunde liegt. Im übrigen ist der klinische Verlauf einer Arteriosklerose größtenteils dem der chronischen Herzmuskelinsuffizienz analog.

Die Entzündung des Herzmuskels, **Myokarditis****), ist, von den nach ischämischer Gewebsnekrose auftretenden Formen abgesehen, auf Infektionen und Intoxikationen zurückzuführen. Die Entzündungserreger können entweder von dem Endokard oder dem Perikard aus in

*) Vgl. Thorel, a. a. O., S. 659 ff.

**) Das Folgende nach Ziegler, a. a. O., S. 32 ff.

die Tiefe dringen oder durch die Blutgefäße des Herzens der Muskulatur zugeführt werden. Als Ursache der infektiösen Myokarditis sind vor allem die Staphylokokken, die Streptokokken und die Pneumokokken zu nennen, die sehr oft auch Endokarditis verursachen (s. oben S. 768); sodann tritt Myokarditis aber auch im Verlaufe von Diphtherie, Scharlach, Pocken, Influenza, Masern, Polyarthritis rheumatica, Abdominaltyphus, Tuberkulose und Syphilis auf, teils durch die betreffenden Mikroorganismen, teils durch deren toxische Produkte hervorgerufen.

Leichte Formen von Myokarditis sind mit bloßem Auge nicht zu erkennen oder lassen sich nur aus leichten Verfärbungen der Muskulatur erschließen. Hochgradigere Veränderungen führen zur Bildung grauer und gelber, zuweilen von einem roten Hof umgebener Herde, die in verschiedener Größe, bald nur vereinzelt, bald an zahlreichen Stellen der Herzwand zur Beobachtung gelangen. Bei leichteren Erkrankungen findet man vakuoläre, hyaline und fettige Degeneration der Muskelzellen, verbunden mit leichter zelliger Infiltration des Zwischengewebes. Bei schwereren Erkrankungen, wie sie namentlich durch Staphylokokken und Streptokokken verursacht werden, bilden sich stärkere zellige Infiltrationen. In frischen Fällen lassen sich die betreffenden Mikroorganismen nachweisen, welche bei hämatogener Infektion oft noch in den Blutgefäßen liegen und dieselben erfüllen, späterhin indessen sich im Gewebe ausbreiten. Trägt die Entzündung einen eitrigen Charakter, so bilden sich im Herzmuskel durch Verflüssigung des Gewebes kleinere, punktförmige bis erbsen- und bohnengroße, selten größere Abszesse, welche bei oberflächlicher Lage sich mit Entzündungen des Endokards oder Perikards kombinieren. Vom Endokard ausgehende Vereiterungen oder nach innen durchbrechende Abszesse führen zur Bildung von Herzgeschwüren. Weitergehende Zerstörung der Herzwand kann zu Herzruptur führen; doch ist dies selten. — Geht der Kranke nicht in den ersten Tagen einer Myokarditis zugrunde, so stellen sich im Infektionsgebiete Wucherungen des Bindegewebes ein, welche zur Bildung eines Granulationsgewebes führen, aus dem sich im Laufe der Zeit Narbengewebe, das hier gewöhnlich als Herzschwiele bezeichnet wird, bildet. In kleineren Entzündungsherden vollzieht sich dies unter Resorption etwa zugrunde gegangener Muskelzellen, und es schließt die Narbe später nur insoweit Muskelzellen ein, als solche sich im Entzündungsherd erhalten haben. Infolge disseminierter Myokarditis kann der Herzmuskel sehr zahlreiche fibröse Herde enthalten, die sich auf dem Durchschnitt durch ihre weiße Farbe erkennen lassen; am häufigsten finden sie sich an den Papillarmuskeln. Die auf infektiöse Myokarditis wie die auf Ischämie zurückzuführende Fibrose des Herzmuskels ist dadurch ausgezeichnet, daß sie herdweise auftritt. Diffuse Zunahme des Bindegewebes, welche namentlich in der Wand der Vorhöfe vorkommt, ist teils auf chronische Stauungen, teils auf andauernde abnorme Dehnung der Herzwand zurückzuführen.

Entzündung des Myocardium bedeutet immer Schwächung des Herzens. Im akuten Stadium der Entzündung kann die Beeinträchtigung der Herztätigkeit eine sehr bedeutende sein; sie äußert sich einmal in Arhythmie des Pulses und zweitens in Insuffizienz der Herzarbeit. Mit dem Ablauf der Entzündung schwinden die unmittelbar bedrohlichen Erscheinungen; aber da jede Entzündung mit dem Untergang einer mehr oder minder großen Zahl spezifischer Gewebselemente verbunden ist, die durch minderwertiges Gewebe (Bindegewebe) ersetzt werden, so ist ein Herz nach Überstehen einer Myokarditis ein mehr oder weniger

minderwertiges Organ. Es wird sehr darauf ankommen, welche Teile des Herzmuskels dem Untergange verfallen. Gewisse Muskelelemente haben eine besonders wichtige Aufgabe (Schluß der Klappen z. B.); Verlust dieser Elemente wird offenbar besonders nachteilige Folgen nach sich ziehen.

Die im vorstehenden geschilderten anatomischen Störungen des Herzmuskels müssen schließlich zu **Insuffizienz**, Erlahmung, Schwäche des Herzens führen. Aber auch ohne für unsere Hilfsmittel nachweisbare anatomische Veränderungen kann „Insuffizienz“ eintreten.

v. Jürgensen führt in seinem Buch „Insuffizienz (Schwäche) des Herzens“*) folgende Ursachen der Herzinsuffizienz auf:

1. Störungen, welche unmittelbar auf die Arbeitsmaschine wirken und ihren Mechanismus schädigen:
   a) Äußere Gewalt; Wunden des Herzens, Blutergüsse in den Herzbeutel, Kontusionen des Brustkorbes;
   b) Spontanruptur des Herzens;
   c) entzündliche Ergüsse in den Herzbeutel;
   d) Anhäufung größerer Mengen von Luft innerhalb des Herzens;
   e) Herzthromben;
   f) Verlegung eines größeren Abschnittes der Lungenarterie;
   g) plötzlicher starker Nachlaß des Gefäßtonus;
   h) Erschwerung des Blutlaufs in den Kranzarterien;
   i) Herzgifte;
   k) Infektionskrankheiten;
   l) Störungen der Blutmischung;
   m) Einlagerung und Auflagerung nicht kontraktiler Gewebe;
   n) Störungen der Innervation.
2. Mittelbar dadurch wirkende Störungen, daß das Herz eine für die von ihm zu leistende Arbeit ungenügende Blutmenge erhält („jene Zustände, bei welchen dem Herzen dauernd vermehrte Arbeit aufgebürdet und ausreichende Erholung erschwert oder unmöglich gemacht wird“):
   a) Die Folgen zu großer allgemeiner Muskelarbeit für das Herz (Überanstrengung des Herzens);
   b) Änderungen in den Ventilapparaten des Herzens und an seinen Ausflußmündungen, welche die Ausnutzung der von seiner Muskulatur gelieferten lebendigen Kraft für den Kreislauf beeinträchtigen;
   c) bleibende Erhöhungen der Widerstände in dem großen wie in dem kleinen Kreislauf;
   d) Verminderung der durch die Hilfsorgane gelieferten, für den Kreislauf zur Verfügung stehenden Triebkraft; also alles, was die Bewegungen der Lungen innerhalb des geschlossenen Brustkorbes hemmt.

Wie oben bemerkt, kann man unterscheiden zwischen Herzinsuffizienzen, bei denen am Herzen anatomische Läsionen (Degeneration oder Entzündung) nachweisbar sind, und solchen, bei denen sich mit unseren optischen bezw. chemischen Hilfsmitteln Veränderungen nicht erkennen lassen. Man spricht im letzteren Fall von „funktionellen“ Störungen.

---

*) In Nothnagels „Spezielle Pathologie und Therapie“, Wien 1899, Bd. XV, 1. Teil, 1. Abt.

Die Zellen der verschiedenen Organe wie der verschiedenen Organismen haben eine ganz bestimmte vitale Energie. Ein Hund wird nicht viel über 15 Jahre, ein Mensch leicht über 60, 70, 80 Jahre alt etc. Von einem bestimmten Zeitpunkt an nimmt die vitale Energie der Herzmuskelfasern ab. Dieser Zeitpunkt ist individuell außerordentlich verschieden. Manche Menschen werden schon von ihrem 40. Lebensjahre an weniger leistungsfähig, manche vermögen noch mit 60 Jahren die höchsten Berge zu ersteigen. Im Laufe des Lebens ist das Herz — auch ohne direkte Erkrankung und ohne anatomische Veränderungen — zahllosen Insulten ausgesetzt: tausendfache Erregungen an Freude uud Schreck, Liebe und Haß stürmen auf dasselbe ein; der Geschlechtsgenuß bietet — ohne daß er exzessiv zu sein braucht — ungezählte Erregungen; Tabak, Alkoholika erregen wieder und wieder das Herz etc. Dazu noch die ununterbrochene „mittlere", dabei doch eine ganz enorme Leistung darstellende Herzarbeit. Es ist im höchsten Grade bewundernswert, daß die lebendige Zelle — in unserem Falle die Herzmuskelfaser — einer derartigen Riesenaufgabe gewachsen ist — organisches, scheinbar so hinfälliges Material, das aber in Wirklichkeit eine Widerstandsfähigkeit besitzt, die die des Marmors und des Eisens weit übertrifft.

Beim Skelettmuskel tritt, wenn er eine Zeitlang kräftig gearbeitet hat, Ermüdung und, wenn die Arbeit zwangsweise, z. B. durch künstliche Nervenerregung, weitergeführt wird, Erschöpfung ein. Der Skelettmuskel braucht, wenn er vollständig erschöpft war, ca. 2 Stunden zur völligen Erholung (s. Kap. VI, S. 599). Wenn bei rhythmischer Arbeit, z. B. rhythmischer Hebung eines Gewichtes durch die Fingerbeuger, Ermüdung nicht eintreten soll, so muß nach jedem Einzelhub eine Erholungspause von 10 Sekunden eingeschaltet werden. Das Herz braucht eine weit kürzere Erholungszeit — ihm genügt der Bruchteil einer Sekunde (die diastolische Ruhe). Das gilt für die normale, mittlere Herzarbeit. Wenn aber die Herzarbeit exzessiv wird, so kann die Erholung in der kurzen Diastole ungenügend werden: das Herz ermüdet. Im allgemeinen wird das Herz dann in einer Zeit relativer Ruhe sich wieder erholen. Es sind aber Fälle beschrieben, in denen ein Herz durch eine einmalige momentane oder wenigstens verhältnismäßig kurzdauernde übermäßige Anstrengung für lange Zeit, sogar für immer schwer geschädigt wurde. Man bezeichnet das als Überdehnung oder Überanstrengung des Herzens*). Unzweifelhaft können Herzen überdehnt werden, das lehrt schon der Tierversuch. Wenn man die Widerstände für einen Herzabschnitt besonders hoch steigert und hoch erhält, so erlahmt derselbe im Zustand der höchsten Ausdehnung. Das gelingt für die dünnwandigen Teile, Vorhöfe und rechte Kammer, leichter als für den linken Ventrikel. Lassen die dehnenden Einwirkungen nach, so erholt sich das gesunde Herz im Tierversuch stets wieder; das menschliche Herz soll sich nach einigen Berichten der Literatur anders verhalten können und, wie erwähnt, für lange Zeit insuffizient werden. Die Gelegenheit hierfür wäre bei übermäßigen Muskelanstrengungen gegeben. Dabei steigen (siehe oben S. 752 ff.) Füllung des Herzens und arterieller Druck. Besonders geschicht das, wenn gleichzeitig nach Art des Valsalvaschen Versuches die Atmung angehalten wird. Die Möglichkeit einer Schädigung des normalen Herzens durch eine übermäßige Muskelanstrengung kann nicht ganz von der Hand gewiesen werden. Daß sie aber öfter vorkommt, ist

*) Das Folgende nach Krehl, a. a. O., S. 64.

sehr unwahrscheinlich. Die betreffenden Fälle sind offenbar sehr selten, und in den veröffentlichten erscheint die Beschaffenheit des Herzmuskels nicht genügend beachtet. Das bereits erkrankte Herz kann, wie es abnorm leicht ermüdet, auch besonders leicht gedehnt werden. So kommt es vor, daß Leute mit Herzmuskelerkrankungen, z. B. Typhus- oder Diphtherierekonvaleszenten, bei einer einmaligen stärkeren Bewegung tot zusammenbrechen. Zweifellos spielt im Leben die Ermüdung und Überdehnung des nicht normalen Herzens eine sehr große Rolle. Beide Zustände werden sich um so leichter, bei um so geringfügigeren Anlässen einstellen, je minderwertiger die Beschaffenheit des Herzmuskels ist, an welchen die erhöhte Anforderung herantritt.

Das Herz kann auch bei mittlerer Leistung ermüden, wenn die Erholungszeit in der Diastole verkürzt wird. Dies geschieht, wenn die Pulsfrequenz gesteigert ist. Wir haben dann vermehrte Herzarbeit neben verkürzter Erholung: das muß schließlich zu Ermüdung bezw. Erschöpfung des Herzens führen. Ein normales Herz kann auch diese beträchtliche Mehrforderung eine lange Zeit aushalten (es wird vielleicht sogar hypertrophisch — s. oben S. 766); ein vorher irgendwie geschwächtes Herz kann aber durch gesteigerte Pulsfrequenz leicht in Ermüdung versetzt werden. Nun sind es gerade geschwächte Herzen, die erhöhte Pulsfrequenz zeigen (s. unten); es kombiniert sich also hier, wie wir das am insuffizienten Herzen noch öfter sehen werden, die eine Schädlichkeit zu der anderen, während beim gesunden Herzen jede Beeinträchtigung der Funktion durch eine passende Ausgleichsvorrichtung nach Möglichkeit kompensiert wird.

Störungen der Ernährung müssen natürlich schädigend auf die Leistungsfähigkeit des Herzens wirken. Zunächst ist von Bedeutung jede Beeinträchtigung der Blutzufuhr zum Herzmuskel (thrombotischer, embolischer, sklerotischer Verschluß der Kranzarterien s. oben S. 734). Auch allgemeine chronische Anämien können die Ernährung des Herzens ungünstig gestalten. Ebenso verhalten sich schwere allgemeine Ernährungsstörungen. Sie wirken zweifellos ungünstig auf die Herzkraft ein — gleichgültig, aus welcher Quelle sie stammen — ohne daß man den Grund sicher zu definieren weiß: falsche Ernährung, Magendarmerkrankungen, angreifende Kuren kommen ebenso in Betracht, wie manche Infektionskrankheiten, z. B. Influenza. Besonders leicht fallen diesen Zuständen Herzen zum Opfer, welche bereits in irgendwelcher Beziehung abnorm sind, wenn auch ihre Träger noch nichts davon gemerkt haben*).

Als eine Form der Ernährungsstörung ist wohl auch pathologische Fettsucht zu betrachten. Bei Fettsüchtigen finden wir in der Regel eine übermäßige Entwicklung des vom Perikard ausgehenden interstitiellen Fettes. Ob und wie weit die übermäßige Entwicklung des interstitiellen Fettes die Funktion der Muskulatur zu beeinträchtigen vermag, wissen wir noch nicht sicher. Tatsächlich sieht man häufig zwischen den starken Fettzügen die Muskulatur ganz auffallend dünn. Man könnte sehr wohl daran denken, daß das Fett die Muskelfasern mechanisch drücke — oder aber, daß es sich sekundär auf der Grundlage eines primären Muskelschwundes entwickle**). Leute mit pathologischer Fettsucht sind im allgemeinen sehr muskelschwach. Sie haben, trotz ihres hohen Körper-

*) Krehl, a. a. O., S. 59.
**) Krehl, a. a. O., S. 63.

gewichtes ein abnorm leichtes Herz. Das muskelschwache Herz ist den Ansprüchen des Lebens weniger gut gewachsen als das für das betreffende Körpergewicht normal entwickelte. Es ist ihnen um so weniger gewachsen, als die abnorm große Körpermasse besonders große Anforderungen an seine Leistungsfähigkeit stellt. Zu jeder Bewegung, zu jedem Atemzuge benötigt der Fettleibige eine abnorm große Anspannung an Muskelkraft. Wird die Kraft des muskelschwachen Herzens vollends durch anatomische Erkrankungen oder durch funktionelle Schädigungen vermindert, so muß eine Insuffizienz des Herzmuskels bei einem Fettleibigen viel früher eintreten als bei einem Menschen von normaler Konstitution. Es ist eine bekannte Tatsache, daß Fettleibige diesen beiden schwächenden Einflüssen besonders ausgesetzt sind: zur Koronarsklerose sind sie besonders disponiert, und ihr muskelschwaches Herz wird besonders leicht überanstrengt (HIRSCH).

Durch Einwirkung vom Nervensystem aus kann die Tätigkeit des Herzens hochgradig geschwächt werden. „Es ist bekannt*), wie Kummer, Gram und Sorge einen ganz wesentlichen Einfluß auf die Tätigkeit des Herzens haben. Nicht nur auf dessen Aktion, sondern auch auf seine Kraft. Das ist z. B. bei Kranken mit Klappenfehlern außerordentlich deutlich, aber auch bei Gesunden sicher nicht zu verkennen. Die genannten Momente vermögen die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels direkt herabzusetzen, und, wie es scheint, bis zu den schwersten Graden, bis zum Absterben des Organes. Zuweilen haben Neurastheniker neben ihren zahllosen subjektiven Beschwerden und den sonstigen Störungen der Herzaktion, wenigstens zeitweise, wirkliche Erscheinungen von Leistungsunfähigkeit des Organes, besonders manchen Anforderungen gegenüber. Immerhin ist das sehr selten.“

Schließlich kann „funktionelle“ Herzschwäche durch eine große Anzahl Gifte herbeigeführt werden. Hierüber wird im „Speziellen Teile“ ausführlich zu handeln sein.

Bei der Insuffizienz des Herzens beobachten wir einmal Symptome von seiten des Herzens und zweitens solche von seiten der Gefäße. Die Veränderungen von seiten des Herzens bestehen in Nachgiebigkeit der Herzwandung: Dilatation — in Abnahme der Kontraktionskraft: Herzschwäche — und in Störungen der Schlagfolge: Arhythmie.

Wenn schwache Herzteile sich nicht mehr so vollständig wie in der Norm zusammenziehen, so behalten sie auch während der Systole mehr Blut. Da in der Diastole weiteres Blut zuströmt, so erweitern sie sich; sie kommen in den Zustand der **Dilatation.** Diese Stauungsdilatation**) ist klinisch von der größten Wichtigkeit und bedeutet etwas ganz anderes als die rein diastolische kompensatorische Erweiterung, die im Gefolge einer Klappeninsuffizienz beobachtet wird. Diese hat überhaupt keine pathologische, sondern eine „akkomodative“ Bedeutung. Die jetzt zu besprechende Dilatation kommt aber immer nur bei Insuffizienz des Herzens vor. Auch das gesunde Herz entleert sich unter Umständen (bei hochgradiger Drucksteigerung) unvollständig, zieht sich aber, wenn die Anforderungen wieder die alten werden, sofort von neuem vollständig zusammen. Hier ist dies völlig anders: der kranke Herzmuskel vermag die Systole überhaupt nur unvollkommen auszuführen, und deswegen ist seine Höhle immer überfüllt und erweitert. „Diese Stauungsdilatation

*) KREHL, a. a. O., S. 66.
**) KREHL, a. a. O., S. 71 f.

findet sich nun unter den mannigfachsten Umständen, in den verschiedensten Formen. Vermag ein Herz auch in der Ruhe die gestellten Anforderungen nicht zu erfüllen, so ist es schon in der Ruhe, also dann immer, erweitert. Nicht selten bildet sich aber die Dilatation erst bei Körperbewegung aus. So ist es bei Herzen, welche erst dann insuffizient werden, wenn die Ansprüche an ihre Kraft eine gewisse Höhe erreichen. Auch mit Hypertrophien sind diese Stauungsdilatationen häufig und mannigfach verbunden. Z. B. kann ein Herzteil lange Zeit hindurch erhöhte Arbeit leisten. Dabei wird er hypertrophisch, und erst spät, wenn er seine Aufgabe nicht mehr zu erfüllen vermag, tritt die Dilatation hinzu. Häufig ist aber die verstärkte Tätigkeit und damit die Ausbildung der Hypertrophie von Anfang an mit einem größeren Grade von Stauungsdilatation verbunden. Das kommt dann vor, wenn gleichzeitig schädigende und höhere Anforderungen stellende Momente auf das Herz einwirken." — Nach Dehio findet sich bei hypertrophischen Herzen mit Stauungsdilatation nicht selten eine diffuse Bindegewebsbildung, welche mit der schwieligen Myokarditis nicht streng identisch, doch auch nicht vollkommen von ihr zu trennen ist (Myofibrosis cordis). Dehio betrachtet die Entwicklung des Bindegewebes als Folge des Untergangs von Muskelfasern und diesen wiederum als das Ergebnis dauernder Dehnung der Herzwand. Es steht seiner Meinung nach die „Myofibrose" des Herzens in einem wichtigen Zusammenhang mit der Ausbildung der Stauungsdilatation.

An Störungen der Schlagfolge beobachten wir am geschwächten Herzen einmal Änderungen der Pulsfrequenz, und zwar häufiger Beschleunigung als Verlangsamung, und zweitens Störungen der Herzrhythmik*).

Die Häufigkeit des Herzschlages ist schon beim Gesunden außerordentlich verschieden. Sie wechselt einmal mit dem Lebensalter und erfährt im allgemeinen mit zunehmenden Jahren eine Herabsetzung; im Greisenalter steigt sie zuweilen wieder. Merkwürdigerweise ist, wie Dehio fand, in dieser Lebenszeit der Vagustonus oft außerordentlich gering oder kann sogar völlig fehlen. Dann kommen aber auch individuell die größten Schwankungen vor. Während der eine auf der Höhe des Lebens in der Ruhe 56—58 Pulsschläge zählt, haben andere regelmäßig 72—78 in der Minute. Bei Frauen wiegen im allgemeinen höhere Zahlen vor.

Krankhafte **Beschleunigung des Herzschlages** kommt außerordentlich häufig vor. Die Ursache liegt in einzelnen Fällen klar. Bei Vergiftung mit Atropin sind die Vagusenden im Herzen gelähmt, und es findet deshalb eine starke Vermehrung der Pulsfrequenz statt, um so stärker, je größer der Vagustonus normalerweise ist. Die gleiche Beschleunigung beobachtet man im Gefolge von Kern- oder Faserläsionen der Nervi vagi. Gegen das Ende meningitischer Prozesse, nachdem die Periode der Vagusreizung abgelaufen ist, stellt sich häufig Herzbeschleunigung ein; man beobachtet dabei eine Erhöhung der Herzfrequenz auf 100—160 Schläge ohne irgendwelche andere Erscheinungen. — Erkrankungen des Herzmuskels sind beim Menschen sehr häufig mit Pulsbeschleunigung verbunden. So finden wir bei entzündlicher Reizung des Myokards häufig Vermehrung der Pulsfrequenz (bei hochgradiger Myokarditis dagegen nicht selten starke Pulsverlangsamung). Bei degene-

*) Für das Folgende vgl. Krehl, a. a. O., S. 75 ff.

rativen Veränderungen des Herzmuskels wie bei „funktioneller Herzschwäche“ beobachten wir beim Menschen häufigen, schwachen Puls. Am Tiere sehen wir umgekehrt, daß das z. B. durch Giftstoffe geschwächte oder der parenchymatösen oder fettigen Degeneration verfallene Herz sich seltener zusammenzieht. In extremis tritt natürlich auch beim Menschen hochgradige Pulsverlangsamung ein. Im allgemeinen darf es aber als Regel gelten, daß beim Menschen die Insuffizienz des Herzens mit beschleunigter Schlagfolge einhergeht. Insbesondere sehen wir bei eingetretener Kompensationsstörung den Herzschlag zugleich schwach und rasch werden. Welches die innere Ursache dieser Pulsbeschleunigung ist, ist noch durchaus unklar. Eine kompensatorische Einrichtung ist in ihr nicht zu sehen, denn tatsächlich vermag auch der beschleunigte Herzschlag nicht das Arteriensystem ausreichend zu füllen, indem das schnell schlagende Herz wegen durchaus ungenügender Diastole nur sehr wenig Blut aus dem überfüllten Venensystem heraus zu schöpfen vermag. Durch die hochgradige Pulsbeschleunigung wird mit der Dauer der Diastole auch die Erholungszeit des Ventrikels verkürzt, und es muß infolgedessen zu um so rascherem Versagen des Herzens kommen (s. oben S. 799).

Die Herzaktion ist weiterhin beschleunigt, wenn aus irgend einem Grunde der arterielle Druck sinkt. Ursache ist Nachlaß des Vagustonus. — Erhöhungen der Pulsfrequenz beobachten wir ferner außerordentlich häufig bei nervösen Leuten, Neurasthenikern, Hysterikern. Muskelbewegungen, psychische Erregungen, aber auch die verschiedensten anderen Momente, z. B. Indigestionen, rufen hier viel leichter als bei gesunden und kräftigen Menschen eine Beschleunigung des Herzschlags hervor, und oft genug tritt diese auch ohne direkt nachzuweisende Ursache ein. — Reflektorisch können Beschleunigungen der Herzschlagfolge von allen möglichen Krankheitsherden des Körpers erzeugt werden: Erkrankungen peripherer Nerven, Anomalien der Lunge, der Leber, der Genitalien, vor allem des Magendarmkanals gehen mit Störungen der Herzschlagfolge einher. — Beschleunigung des Herzschlages findet man weiter bei Steigerung der Blut- bezw. Körpertemperatur. Daher tritt Pulsbeschleunigung so häufig im Fieber auf. Vielfach fehlt indessen hier ein Parallelismus; es machen sich neben der Temperaturerhöhung eben noch andere Momente geltend. Das ist z. B. der Fall bei Typhus und Scharlach. Ein Typhuskranker von mittlerem Lebensalter hat fast immer einen im Vergleich zur Höhe der Temperatur abnorm verlangsamten Puls — man kann leicht bei 40° nur 70—80 Herzkontraktionen finden. Ganz im Gegenteil hierzu ist bei Scharlach die Pulsfrequenz meistens ganz auffallend hoch. Hier handelt es sich offenbar um Giftstoffe, die auf die Akzeleratoren oder Inhibitoren des Herzens oder auf das Herz selbst wirken.

Als paroxysmale Tachykardie bezeichnet man Zustände, bei denen plötzlich eine enorme Erhöhung der Pulsfrequenz eintritt, stundenlang anhält und ebenso plötzlich, wie sie kam, wieder verschwindet*). Dieser Zustand befällt einmal Leute, welche anscheinend ganz gesund sind, deren Herz insbesondere keine Anomalien zeigt — oder er findet sich (vorwiegend) bei Herzkrankheiten der mannigfachsten Art. Immer tritt er in Anfällen auf, sehr verschieden häufig und von sehr wechselnder Dauer (Minuten, Stunden, Tage, sogar Wochen dauernd). Charakterisiert ist die paroxysmale Tachykardie durch außerordentliche Beschleunigung des Herzschlags; man findet 150—300 Pulse in der Minute. Die Herz-

*) Nach KREHL, a. a. O., S. 80.

aktion ist regelmäßig, die Töne bleiben rein, die Verschiedenheiten zwischen erstem und zweitem Herzton aber verschwinden (sog. Embryokardie). Die einzelnen Pulse sind immer sehr klein und oft kaum fühlbar, häufig nicht zu zählen. Der Blutdruck ist in der Mehrzahl der Fälle niedrig. Das hängt zum Teil von der Kürze der Diastole, von der Unmöglichkeit, das Arteriensystem aus dem Venensystem mit Blut zu versorgen, ab; meistens ist aber wohl auch direkte Herzschwäche vorhanden. KREHL möchte die Tachykardie als eine der Herzschwäche koordinierte Erscheinung ansehen. Die Atmung verhält sich verschieden: manche Kranke haben im Anfall keine Atemnot, andere zeigen alle Übergänge von geringer bis zur höchsten Dyspnoe. Die Jugularvenen sind immer geschwollen; meist sieht man in ihnen starke Pulsationen. Dazu kommen häufig noch andere Zeichen venöser Stauung: Schwellung der Leber bei längerer Dauer des Anfalls, zuweilen auch Albuminurie und Ödeme. Alle Kranken leiden während des Anfalls; sie sind matt, hinfällig, viele haben Todesangst, die meisten, wie erwähnt, auch Atemnot. Alle diese Störungen erscheinen meistens plötzlich und verschwinden auch wieder mit einem Schlage am Ende des Paroxysmus. Die einzelne Attacke kann ganz spontan entstehen. Recht oft aber wird sie von körperlichen Anstrengungen, psychischen Erregungen, Störungen am Magendarmkanal ausgelöst. Von allen diesen Momenten wissen wir, daß sie zu Beschleunigung der Herzaktion Anlaß geben können. Wie aber die schließliche Attacke zustandekommt, wissen wir nicht. Man wird am meisten geneigt sein, an nervöse Momente zu denken. Dazu paßt gut, daß bei manchen Kranken Druck auf einen Vagus den Anfall zu beendigen vermag. Aber jede weitere Vermutung verläßt den festen Boden der Tatsachen.

Verlangsamung des Herzschlages, Bradykardie*), kann einmal durch direkte oder reflektorische Erregung des Nervus vagus (und zwar wohl immer des Vaguszentrums) verursacht sein. Erregung des Vagus findet statt durch Sauerstoffmangel, also bei Erstickung. Weiterhin ist das Vaguszentrum sehr empfindlich gegen jegliche Druckerhöhung. Daher führt Steigerung des arteriellen Druckes zu Pulsverlangsamung. So findet man bei akuter Nephritis häufig, nämlich dann, wenn der arterielle Druck rasch steigt, Verminderung der Pulsfrequenz. Erfolgt die Zunahme der Gefäßspannung sehr allmählich, und hält sie dauernd an, wie z. B. bei chronischer Nephritis und bei manchen Fällen von Arteriosklerose, so bleibt die Herabsetzung der Pulsfrequenz aus. Die gleiche Wirkung auf das Vaguszentrum wie die Steigerung des arteriellen Druckes hat die Zunahme der Spannung des Liquor cerebrospinalis, die intrakranielle Drucksteigerung. So vermissen wir die Pulsverlangsamung nie bei plötzlicher Raumbeschränkung der Schädelhöhle, wie sie z. B. durch Blutungen erzeugt wird, und bei der entzündlichen Vermehrung des Gehirnwassers, welche als Folge von ausgedehnteren Meningitiden auftritt. Auch bei allmählichem Steigen des Hirndruckes, z. B. durch wachsende Tumoren, ist die Pulsverlangsamung gewöhnlich vorhanden und ein pathognomisch wichtiges Zeichen. Reflektorische Erregung des Vagus nimmt man an, wenn Pulsverlangsamungen im Gefolge von Störungen des Magendarmkanals oder des Peritoneums sich entwickeln. Starke Pulsverlangsamung ist beim Beginn des Erbrechens, wo gleichzeitig der Blutdruck niedrig ist, vorhanden. Hier sei auch an den reflektorischen Herzstillstand beim GOLTZschen Klopfversuch erinnert. So erklären sich die

*) Vgl. KREHL, a. a. O., S. 82 ff.

Pulsverlangsamungen, welche im Gefolge von akuten Dyspepsien (besonders bei Kindern) ferner bei Läsionen des Peritoneums (Entzündung, Strangulation), bei Auftreibung des Darmkanals, bei chronischer Obstipation beobachtet werden. — Im Körper gebildete Stoffe können ebenso gut wie von außen zugeführte Gifte den Vagus reizen, so z. B. die gallensauren Salze. Schnelle Resorption von größeren Mengen Galle verlangsamt stets den Herzschlag und macht ihn gleichzeitig unregelmäßig. Auch das hypothetische urämische Gift verlangsamt die Schlagfolge. Bei Nervösen beobachtet man zuweilen Anfälle von Bradykardie, weitaus häufiger ist allerdings, wie oben erwähnt, abnorm besshleunigter Puls vorhanden.

Bei einer Anzahl von Bradykardien ist wahrscheinlich das Herz selbst als der Ort anzusehen, von dem die Anregung zur Veränderung der Schlagfolge ausgeht. Zunächst tritt sie hier ein bei Anwachsen des endokardialen Drucks. So beobachtet man Bradykardie bei Stenose der Aorta, oder wenn sonst, z. B. bei starken, ungewohnten Muskelanstrengungen, die Widerstände für die linke Kammer beträchtlich steigen. Vom Herzen selbst aus sind ferner die Bradykardien ausgelöst, welche sich nach akuten Infektionskrankheiten so häufig finden. Ebenso wie man nach endgültigem Abschluß des infektiösen Prozesses subnormale Temperaturen kaum je vermißt, ebenso häufig findet man Verlangsamung der Schlagfolge. Nach kruppöser Pneumonie und Abdominaltyphus ist sie wohl am stärksten ausgeprägt.

Daß in diesen Fällen die Bradykardie vom Herzen ausgeht, hat Dehio durch den „Atropinversuch“ nachgewiesen. Nach Dehio hat man zu unterscheiden zwischen kardialer und extrakardialer Verlangsamung der Schlagfolge, nämlich, „ob die Verlangsamung der Herztätigkeit durch eine Schädigung des motorischen Apparates des Herzens selbst bewirkt ist, oder durch eine vom zentralen Nervensystem ausgehende Reizung im Gebiete der herzverlangsamenden Vagusfasern, resp. eine Lähmung der herzbeschleunigenden sympathischen Nervenfasern verursacht wird“ *). Die Entscheidung im einzelnen Falle trifft Dehio durch den „Atropinversuch“. „Da bekanntlich das Atropin die Endigungen der Vagusfasern im Herzen lähmt, so ist diese Frage durch eine subkutane Injektion des Alkaloids leicht zu lösen. Wenn die Atropininjektion eine Beschleunigung der Schlagfolge des Herzens bewirkt, so handelt es sich um eine extrakardiale Bradykardie; wenn dieser Erfolg der Einspritzung ausbleibt, so haben wir es mit einer kardialen Bradykardie zu tun.“ Da nun die Herztätigkeit der während der Bradykardie mit Atropin behandelten Typhus- etc. Rekonvaleszenten sich als refraktär gegen dieses Mittel erwies (die beim Gesunden zu beobachtende Steigerung der Pulsfrequenz blieb aus), so schließt Dehio, daß die fragliche Bradykardie eine kardiale ist. Ursache der Bradykardie ist nach Dehio die Schwächung des Herzmuskels. Daß Erkrankungen des Myokards Bradykardien, und zwar die allerstärksten hervorrufen, ist sicher*). Man begegnet ihnen bei allen möglichen Formen der Entzündung, bei der akuten und chronischen Myokarditis sowie bei den mit Veränderungen der Kranzarterien einhergehenden Prozessen: bei Sklerose und besonders bei Embolie der Koronargefäße. Neben Unregelmäßigkeiten des Herzschlags kommen hier Verlangsamungen bis auf 12 Pulse in der Minute vor und bestehen nicht allzu selten Monate, ja Jahre hindurch. Wie Dehio zeigte, wird diese Form der Bradykardie durch Atropin nicht beseitigt. — Verlangsamung

---

*) Krehl, a. a. O., S. 87.

des Herzschlages findet man sehr häufig im Wochenbett. Sicher ist die Arbeit des Herzens nach der Entbindung eine ungleich viel kleinere als während oder vor ihr, und es liegt nahe, mit dieser schnellen Entlastung des Organs seine langsame Tätigkeit in Zusammenhang zu bringen. Diese Form der Bradykardie stellt natürlich nichts Pathologisches dar und ist durchaus nicht mit Herzschwäche verbunden. Die anderen vom Herzen ausgehenden Bradykardien sind wohl regelmäßig Begleiterscheinungen eines schwachen Herzens. Bei höheren Graden von Bradykardie sinken Geschwindigkeit des Blutstroms und arterieller Druck ganz außerordentlich, und die Kranken mit stark verlangsamtem Herzschlag fühlen sich nur erträglich, wenn keinerlei größere Anforderungen an ihren Kreislauf herantreten, und selbst in der Ruhe leiden sie noch oft genug an Angstzuständen und Ohnmachten.

Störungen der Herzrhythmik können, wie die vorstehend aufgeführten Frequenzstörungen, am anatomisch veränderten wie am unveränderten, am noch funktionstüchtigen wie am erlahmenden, insuffizienten Herzen gefunden werden.

„Alle Betrachtungen über Anomalien des Pulses*) müssen scharf unterscheiden, ob sie Störungen des Herz- oder des Arterienpulses erörtern. Wie Rhythmus und Frequenz des Arterienpulses sich gestalten, das hängt zwar natürlich in erster Linie von der Art der Herzschlagfolge ab. Aber nicht allein davon. Denn darauf, ob überhaupt ein Arterienpuls zustande kommt, hat nicht nur das Vorhandensein, sondern ebenso auch die Stärke der Herzkontraktionen Einfluß: schwache Herzsystolen bringen nicht selten eine positive Welle in peripheren Arterien überhaupt nicht zustande. Und die Zeitfolge der Arterienpulse ist zwar ebenfalls vornehmlich eine Funktion der Herzkontraktionen. Da aber ungleich starke Pulswellen ungleiche Verspätungen bei ihrer Fortpflanzung durch die Gefäße zu erfahren vermögen, so kann die zeitliche Folge der Pulse an der Arterie gegen die des Herzens wesentlich verschoben sein.“

Veränderungen des gewöhnlichen Rhythmus werden zunächst durch das Auftreten von Extrasystolen geschaffen, d. h. von Systolen, welche neben dem gewöhnlichen Rhythmus, und während dieser weitergeht, entstehen: „Pararhythmie“ — Wenckebach. Im Herzmuskel treten dabei vorzeitig Reize zur Kontraktion auf: „myoerethische Arhythmie“ — H. E. Hering. Aus welchen Ursachen das geschieht, ist nicht für alle Fälle bekannt. In Betracht kommt zunächst ein abnorm hoher Blutdruck. Dieser versetzt den Muskel in einen größeren Spannungs- und damit in einen erhöhten Erregungszustand. Es genügt dann schon ein geringer Reizzuwachs zur Auslösung einer Extrasystole. Da die Substanz des ganzen Herzens rhythmische Fähigkeit besitzt, so können sich diese abnormen Reize sowohl in der Kammermuskulatur als auch an den Vorhöfen und den großen Venen geltend machen. Die neue Systole entwickelt sich dann in der Regel schnell nach einer normalen und ist immer schwächer als diese. Das hängt zum Teil wohl mit der Verkürzung der Diastole zusammen, zum Teil wohl aber auch damit, daß der neue Reiz das Herz zu einer Zeit trifft, in welcher die Erregbarkeit (von der refraktären Phase her) noch nicht völlig zurückgekehrt ist. Die Extrasystole ist natürlich um so schwächer, je näher sie an die vorausgehende normale Kontraktion heranrückt. Die auf die Extrasystole folgen sollende normale Systole fällt aus, weil der Reiz für sie das Herz in

*) Krehl, a. a. O., S. 88.

der refraktären Phase der Extrasystole trifft. Die Zeit zwischen den die Extrasystole begrenzenden normalen Zusammenziehungen ist dann natürlich annähernd doppelt so lang wie eine einfache normale Pulsdauer. So ist es immer, wenn der Extrareiz an der Kammermuskulatur angreift; so kann es sein, falls er sich an der Vorhofsmuskulatur entwickelt; so ist es nie bei Extrasystolen, die von den Venenmündungen ausgehen (vgl. S. 687). Die durch gesteigerten arteriellen Druck erzeugten Extrareize scheinen in der Regel an den Kammern, die bei Myokarderkrankungen häufig an Vorhofs- oder Kammermuskulatur anzugreifen. Die durch Störungen der automatischen Reizerzeugung hervorgerufenen Arhythmien wurden neuerdings von Wenckebach als „echte Arhythmien" abgetrennt von den auf Extrasystolen beruhenden „Pararhythmien", bei welchen der normale Herzrhythmus erhalten bleibt.

Störungen der Herzrhythmik finden sich einmal bei den sogenannten „nervösen Herzstörungen"*). Neurasthenie, Masturbation, schwere psychische Erregungen führen oft zu ihnen, und ihre hauptsächlichen Symptome sind einmal subjektive Beschwerden, vor allem Palpitationen, und dann Veränderungen des Herzrhythmus. Entweder wechselt die Schlagfolge schnell und häufig, oder es folgen auch die einzelnen Systolen in unregelmäßigen Zeitfolgen aufeinander. Über diese Form der Arhythmie sind wir ganz im unklaren; wir wissen nicht, ob sie zerebral oder kardial, und dann in dem Herzmuskel oder in den Herznerven entsteht. Zuweilen sind bei solchen Kranken die respiratorischen Schwankungen der Herzfrequenz besonders stark ausgesprochen; der Puls beschleunigt sich dann im Beginn der Inspiration und wird in der Exspiration soviel langsamer, daß wirkliche Irregularität entsteht. Auch Reflexe können auf die Schlagfolge des Herzens einwirken. Solche Reflexe werden z. B. sicher von der Innenfläche des Herzens ausgelöst: bei Berührung des Endokards mit Sonden wird die Herzaktion unregelmäßig. Hierher gehören vielleicht die Unregelmäßigkeiten, welche man bei der akuten und chronischen Endokarditis nicht selten findet. (Rein liegen aber hier die Verhältnisse nicht, da ja die Endokarditis fast immer mit Myokarditis verknüpft ist: Pankarditis nach v. Jürgensen — s. oben S. 785). Reflektorisch entstehen Arhythmien ferner vom Magendarmkanal aus.

Herzarhythmien treten ferner häufig im Gefolge von Herzmuskelerkrankungen auf. So begleitet Irregularität des Herzens die Myokarditis wie die Koronarsklerose; so erklären sich sicher auch viele Irregularitäten bei Greisen. Am stärksten soll nach Radasewsky die Arhythmie bei Erkrankungen der Vorhofsmuskulatur sein. Die Einmündungstellen der großen Venen sind leider noch nicht untersucht.

In gleichem Sinne wie anatomische Erkrankungen wirken manchmal auch funktionelle Störungen, vor allem die Überanstrengung bezw. die akute Dehnung der Kammerwände bei übermäßigen Muskelanstrengungen.

Arhythmie wird schließlich durch von außen zugeführte oder im Körper entstandene Gifte herbeigeführt. Wir erwähnten oben die die Bradykardie häufig begleitende Arhythmie bei Gallenresorption. Auch bei urämischer Intoxikation tritt nicht selten Irregularität des Herzens ein. Bekannt ist, wie häufig Raucher eine unregelmäßige Herzschlagfolge aufweisen. Arhythmie kann ferner alle schweren Infektionskrankheiten begleiten, vor allem den Abdominaltyphus und die Diphtherie. Hier ist

*) Krehl, a. a. O., S. 92.

die Arhythmie zum Teil auf Toxinwirkung zurückzuführen, zum Teil ist sie durch anatomische Veränderungen (Degeneration und Entzündung) des Herzfleisches bedingt.

Arhythmie findet sich in einem Teil der Fälle ohne gleichzeitige Herzschwäche (nervöse Arhythmie); geht aber die Arhythmie vom Herzen aus, so ist sie in weitaus der großen Mehrzahl der Fälle eine Begleiterscheinung der Herzschwäche. Das Herz kann einmal erlahmen, indem seine Kontraktionen, bis zuletzt regelmäßig bleibend, immer schwächer und schwächer werden und allmählich ganz aufhören. Das beobachten wir häufig in Versuchen an Tieren. In anderen Versuchen sehen wir unmittelbar vor dem Tode ausgeprägte Arhythmie: es ist dies der Fall bei den spezifischen Herzgiften: Digitoxin, Helleborein, Ouabain, bezw. Herznervengiften: Nikotin, Veratrin, Akonitin. In analoger Weise finden wir Arhythmie beim Menschen bei hochgradiger toxischer Schwächung des Herzens.

Subjektive Störungen der Herztätigkeit*). Obwohl der Herzmuskel ununterbrochen hohe Arbeit leistet, merken wir doch unter normalen Verhältnissen von seiner Tätigkeit nichts, wie uns ja überhaupt die Tätigkeit unserer inneren Organe nicht zum Bewußtsein kommt. Nur wenn die Herztätigkeit abnorm verstärkt ist, wie z. B. bei körperlichen Anstrengungen oder bei heftigen psychischen Erregungen, wird sie wahrgenommen: dann hat auch der Gesunde das Gefühl des Herzklopfens. Sehr häufig stellt sich dagegen Herzklopfen bei Leuten mit krankem Herzen ein. Die Ursache des Herzklopfens ist hier entweder ebenfalls verstärkte Herztätigkeit oder aber abnorm hohe Empfindlichkeit. Verstärkte Aktion des Herzens oder einzelner Teile desselben — bei Herzhypertrophie — führt keineswegs immer zu Herzklopfen. Man sieht daher sehr häufig Herzhypertrophien infolge von Klappenfehlern, wenn sie sich langsam entwickeln, ohne Palpitationen einhergehen. „Anderseits haben doch zuweilen Leute mit Dilatationen und Hypertrophien beständig die Empfindung der verstärkten Herztätigkeit; besonders häufig stellt sich diese ein, wenn in kurzen Zeiträumen die Herztätigkeit rasch und stark wächst, so z. B. wenn an Leute mit erkranktem Herzen neue Anforderungen herantreten. Indessen keineswegs immer, wenn das Gefühl des Herzklopfens besteht, zieht sich ein erweitertes Herz besonders stark zusammen; sondern das Herz kann dabei sehr verschiedene Arten der Aktion zeigen: verstärkte, beschleunigte, verlangsamte, unregelmäßige Kontraktionen — oder man merkt an der Herztätigkeit objektiv überhaupt nichts Auffallendes. So liegen die Verhältnisse bei dem Herzklopfen der nervösen, neurasthenischen, hysterischen Menschen, so bei den Anämischen, so in den vielen Fällen von Herzklopfen nach Einwirkung von Tabak, Kaffee, Wein und nach psychischen Erregungen." Sehr häufig findet sich äußerst lästiges Gefühl von Herzklopfen bei Herzschwäche. Wodurch dasselbe hier zustande kommt, ist nicht recht klar. Es ist eine ähnliche Begleiterscheinung der Schwäche des Herzens, wie es die Pulsbeschleunigung ist.

„Schmerz und Angst, welche vom Herzen ausgehen**), finden sich in erster Linie bei Erkrankungen der Kranzarterien und der Aortenbasis. Daß Aortenfehler sie entschieden häufiger zeigen als Störungen am Mitralostium, hängt gewiß mit den nahen Beziehungen der ersteren zur

---

*) Vgl. KREHL, a. a. O., S. 106 ff.
**) KREHL, a. a. O., S. 110 f.

Arteriosklerose zusammen. Schmerz und Angst sind in verschiedenen Fällen sehr verschieden stark ausgeprägt. Es gibt Empfindungen, über welche die Kranken eigentlich nur klagen, weil sie ihnen etwas Ungewohntes sind. Auf der andern Seite können Schmerz und Angst bis zum Gefühl der völligen Vernichtung gehen. Die Kranken haben die furchtbarste Todesangst und einen unsagbaren Schmerz an der Herzspitze oder hinter dem Brustbein. Diese Anfälle von Angina pectoris, Stenokardie, finden sich vor allem bei Koronarsklerose. Die Angina pectoris ist, wenn nicht immer, so doch in der Mehrzahl der Fälle mit Herzschwäche verbunden. — Welche Störungen der Herzfunktion oder Herzstruktur die Empfindungen des Herzschmerzes und der Herzangst in letzter Linie hervorrufen, wissen wir nicht. Sicher schafft Sklerose der Kranzarterien am häufigsten die notwendigen Bedingungen, und nicht selten findet sich an ihnen Verengerung ihres Lumens, sei es an der Mündung, sei es im Verlaufe als das Maßgebende. Vielleicht ist es der Blutmangel in einzelnen Herzabschnitten, welcher die lästigen Empfindungen hervorruft. Der Gedanke liegt nahe wegen der ähnlichen Erscheinungen, welche in den Skelettmuskeln durch Erkrankung der Muskelarterien hervorgerufen werden, sobald der Muskel viel Blut braucht, also bei Bewegungen: „intermittierendes Hinken". — Angina pectoris kann auch ohne jede Erkrankung der Koronargefäße auftreten, so z. B. bei nervösen Menschen, bei Nikotinvergiftung etc. Es wäre dann an einen (reflektorisch erzeugten?) Krampf der Herzgefäße zu denken. — Zu erwägen wäre auch die Frage, ob es sich nicht vielleicht um Störungen handelt, welche im Zentralnervensystem entstehen und vom Herzen ausgelöst werden. Dies würde sogar den Vorstellungen der ältesten Beobachter am meisten entsprechen."

Am „insuffizienten" Herzen beobachten wir außer den Änderungen des Rhythmus, außer den subjektiven Störungen, außer der objektiv zu konstatierenden Dilatation als Hauptzeichen **Schwäche des Herzmuskels**, d. h. schwache, kraftlose Zusammenziehungen der verschiedenen Herzabteilungen, insbesondere der Ventrikel. Das äußert sich klinisch am Herzen in Abschwächung des Herzstoßes und Leiserwerden der Herztöne. Der Puls ist schwach, leicht unterdrückbar, ein Zeichen dafür, daß der arterielle Druck stark gesunken ist. Das Herz vermag bei der Diastole nicht genügend Blut aus dem venösen System herauszuschöpfen, zumal wenn die Diastole stark verkürzt ist. Die Herzschwäche ist, wie oben bemerkt wurde, meist mit Pulsbeschleunigung verbunden. Wenn unter anderen Umständen (am normalen Herzen) Pulsbeschleunigung eintritt, so wird dadurch die Blutstromgeschwindigkeit eher gefördert: wenn auch bei der einzelnen Diastole weniger Blut in das Herz tritt als sonst, so wird das doch durch die erhöhte Pulsfrequenz kompensiert und überkompensiert. Bei „insuffizienten" Herzen, z. B. bei einem Klappenfehlerherzen im Stadium der Kompensationsstörung, geschieht das nicht. Die Exkursionen des sich schnell und schwach kontrahierenden Herzmuskels sind so gering, daß sie eine ausreichende Blutzirkulation nicht aufrecht zu erhalten vermögen. Die Gewebe werden also schlecht ernährt. Insbesondere trifft dies auch für das Herz zu. Wir hatten früher (S. 733) gesehen, wie sehr die Tätigkeit des Säugetierherzens abhängig ist von dem Druck, unter dem seine Koronargefäße durchströmt werden. Abnahme dieses Druckes muß also zu Schwächung des Herzens führen; diese bedingt weiteres Sinken des Aortendruckes, darauf erfolgt weitere Abnahme der Herzkraft usf. Es bildet sich also ein Circulus vitiosus aus.

Wir haben hier ein anderes Verhalten als beim normalen Herzen, wo jeder Schädlichkeit gegenüber sofort kompensatorische Vorgänge einsetzen. Beim insuffizienten Herzen führt gewöhnlich eine Schädigung eine zweite herbei, die wiederum die erste verstärkt. Dies ist auch der Grund, weshalb eine Kompensationsstörung, wenn sie erst einmal eingesetzt hat, so rapid zu den schwersten Störungen führt.

Erhalten die Arterien weniger Blut, und ist deshalb der Druck in ihnen herabgesetzt, so sammelt sich umgekehrt das Blut in dem venösen System an: es kommt zu venöser Stauung mit allen ihren Folgen*). In den Venen des großen Kreislaufs äußert sich die Stauung durch Anschwellung: die sichtbaren Hautvenen werden dicker und schlängeln sich; neue Gefäße, die man bisher nicht bemerkt, erscheinen dem Auge. Dunkles Blut strömt in ihnen und verleiht der Haut eine bläuliche Farbe (Cyanose). Sie ist am stärksten an den peripheren Teilen mit stark gekrümmter Haut, an Ohren, Nase, Backen, Fingern und Zehen: dies hängt wohl mit der dort bestehenden starken Abkühlung zusammen.

Ihre höchsten Grade erreicht die Cyanose fast immer bei den angeborenen Fehlern des rechten Herzens, und hier auch, ohne daß ein für den betreffenden Fall gerade besonders ungünstiger Zustand des Kreislaufs besteht, speziell auch, ohne daß das Herz insuffizient ist. Die Kranken sehen dann oft tiefblau aus, sodaß man von einer „Blausucht" spricht. Auch hier wieder zeigen die hervorragenden Körperteile den stärksten Grad von Cyanose. Die Fingerglieder sind häufig kolbig verdickt (durch Veränderung der Knochenernährung) und die dicken, dunkelblauen Nagelbetten geben dann einen höchst charakteristischen Anblick.

Die Organe, welche weich und leicht dehnbar sind, schwellen durch die venöse Hyperämie an. Die Nieren werden groß und dunkelblau; die Leber wächst zu ansehnlicher Größe, sie wird hart, ihre Kapsel spannt sich an. Das bereitet den Kranken ein lästiges Gefühl im Unterleib, häufig sogar starke Schmerzen.

Erreicht bei Schwäche der rechten Kammer die Schwellung der Venen höhere Grade, so sieht man den Blutstrom nicht nur isochron mit der Inspiration schneller und bei der Exspiration langsamer werden, sondern es zeigen sich auch Pulsationen, welche von den Bewegungen des Herzens abhängen. Das sieht man am häufigsten an den Venae jugulares externae; immerhin können bei schweren Stauungen auch andere Gefäße am Thorax oder den Oberarmen die gleiche Erscheinung zeigen. Sie rührt daher, daß die oberhalb des Bulbus jugularis beginnenden Venenklappen bei Ausweitung der Gefäße außerordentlich leicht insuffizient werden und dann den Pulsationen, welche in der Hohlvene bis zum Bulbus jugularis hin stets stattfinden, sich so weit fortzupflanzen gestatten, als die Klappen nicht schließen. Bei diesem normalen — „negativen" — Venenpuls handelt es sich lediglich um eine durch die Kontraktion des rechten Vorhofs bedingte Hemmung des Blutstromes. Von durchaus anderer Bedeutung ist der Venenpuls bei Trikuspidalinsuffizienz. Hier handelt es sich um ein Anschwellen der Gefäße durch die aus der insuffizienten Tricuspidalis hinaufgeschleuderten Blutmassen. Die größte Füllung der Venen wird also hier isochron mit der Systole der Kammer erreicht: pathologischer — „positiver" — Venenpuls, und dieser Befund ist in der Regel charakteristisch für den genannten Klappenfehler.

*) Vgl. Krehl, a. a. O., S. 73.

Wenn die venösen Körpergefäße lange Zeit unter hohem Stauungsdruck stehen, so führt dies zu Schädigung ihrer Wandung. Dieselbe wird für die Blutbestandteile, zunächst für Blutplasma, durchgängig: es entwickelt sich Ödem und Hydrops. Über diese Störungen wird in den folgenden Kapiteln gehandelt werden.

Wie im großen Kreislauf, so ist auch im kleinen Kreislauf die Stromgeschwindigkeit herabgesetzt. Das in der Lunge fließende Blut wird zwar (Intaktheit des respirierenden Parenchyms vorausgesetzt) genügend arterialisiert. Aber es strömt eben zu langsam, um an die gesamten Gewebszellen des Körpers genügend Sauerstoff heranzubringen. Durch ungenügende O-Versorgung des Atemzentrums in der Medulla oblongata entsteht Dyspnoe. Dyspnoe ist im allgemeinen ein regulatorischer Vorgang. Wenn durch irgend ein pathologisches Moment das Hinzutreten von Luft zum Blute in der Lunge gehindert ist, so kann, wenn das Hindernis z. B. 50 Proz. beträgt, dasselbe durch eine Verdoppelung der Atemzüge ausgeglichen werden. Bei Herzinsuffizienz ist aber im allgemeinen der Zutritt von Luft zum Lungenblut ungehindert; es strömt nur zu wenig Blut zum Lungensauerstoff. Hier vermag die Dyspnoe nichts zu nützen, da das in den Lungengefäßen vorhandene Blut ja genügend — bei der langsamen Strömung sogar besonders vollständig — arterialisiert wird. Nur dadurch, daß die Blutzirkulation durch die verstärkten Atembewegungen gefördert wird, könnten letztere etwas nützen. Dieser Vorteil wird aber wohl reichlich kompensiert durch die größeren Anforderungen an Sauerstoff, die die verstärkte Tätigkeit der Atemmuskeln setzt.

Gewebe, die unter dem Einflusse venöser Stauung stehen, büßen an Lebensenergie ein. Sie vermögen eindringenden Schädlichkeiten wie Infektionen gegenüber weniger Widerstandskraft zu entwickeln. Daher treten in einer Lunge mit veränderter Zirkulation Entzündungen der Bronchialschleimhaut und des Lungenparenchyms besonders leicht ein.

Die Niere, deren Funktion ja bekanntlich ganz besonders von der Stärke der Blutdurchströmung abhängt, beginnt unter dem Einfluß des verminderten arteriellen Druckes schwächer zu sezernieren. Ist hochgradige venöse Stauung vorhanden, so wird das Nierenepithel durchlässig für Eiweiß: der Stauungsharn enthält leicht Albumen. Eine verstärkte Nierentätigkeit wäre gerade jetzt sehr notwendig, um die Transsudate in Unterhautzellgewebe und Körperhöhlen fortzuschaffen. Statt dessen arbeitet die Niere schlechter: auch hier wieder sehen wir ein nachteiliges Moment zum anderen kommen.

Die im vorstehenden kurz skizzierten, dem Kliniker so wohlbekannten Zustände finden sich insbesondere bei Kompensationsstörungen an Klappenfehlerherzen. Die Kompensationsstörung stellt gewissermaßen die chronische Form der Herzschwäche dar. Ihr haben wir die akute Herzschwäche, das plötzliche Erlahmen des Herzens gegenüberzustellen, das meist die Folge einer Intoxikation (insbesondere durch Bakterientoxine), seltener durch Überdehnung des Herzens durch zu große Anstrengungen veranlaßt ist. Sie führt unter Ohnmachtsanfällen, Herzangst, Kollapszuständen in kurzer Zeit zum Tode.

Einwirkung der Pharmaka auf das Herz. Wir haben zu unterscheiden zwischen Pharmacis, die auf die Herznerven (d. h. auf die

extrakardialen, von außen zum Herzen tretenden Nerven), und solchen, die auf das Herz selbst wirken.

Die Pharmaka, die auf das Herz selbst wirken, kann man einteilen in solche, die auf das Herz lähmend, und in solche, die auf dasselbe erregend wirken. Die herzlähmenden Gifte hat man früher unterschieden in solche, die auf die motorischen Herzganglien, und in solche, die auf den Herzmuskel einwirken. Eine Wirkung auf die Herzganglien nahm man an, wenn das definitiv stillstehende Herz auf künstliche, mechanische oder elektrische Reize noch zu Zuckungen angeregt werden konnte. Die Wirkung auf den Herzmuskel war erwiesen, wenn das Herz durch keinerlei noch so starke Reize zu einer Kontraktion zu erregen war. Dieser Lehre fügte sich die Tatsache gut ein, daß die „Gifte für die Herzganglien“ meist allgemeine Nervengifte waren (Chloroform, Chloralhydrat etc.), an denen eine spezifische Affinität zur Nervensubstanz nachzuweisen oder zu vermuten war, während die „Herzmuskelgifte“ meist auch auf die Skelettmuskeln Giftwirkung ausübten. Durch das Auftreten der myogenen Herzschlagtheorie sind wir gezwungen, unsere ganze Lehre von den Herzgiften zu revidieren. Sichere Entscheidungen werden wir wohl zurzeit nicht treffen können: Da wir über die Bestimmung der Herzganglien gar nichts Positives wissen, und die myogene Theorie, so ansprechend sie ist, noch durchaus keine gesicherte Lehre darstellt, so können wir natürlich auf so unsicherem Boden kein System der Herzgiftwirkungen aufbauen. In jedem Falle aber kann die neue Lehre — wie jede „gute“ Hypothese — mannigfachste Anregungen zu neuen Untersuchungen geben. Vielleicht wird die pharmakologische Forschung auch hier, wie schon so oft, dazu beitragen, tiefer in die Analyse der Erscheinungen einzudringen.

Naturgemäß hat man bei dem Studium der Arzneimittelwirkungen das Augenmerk vorwiegend auf den Ventrikel als den Herzteil, der die größte Arbeit zu leisten hat, gerichtet. Es ist in Zukunft aber auch auf die anderen Herzteile zu achten, vor allem auf die Einmündungsstellen der großen Herzvenen, da wir jetzt sicher wissen, daß von hier aus die motorischen Impulse ihren Ausgang nehmen.

Der enorm großen Zahl von Giften, die das Herz schädigen und seine Tätigkeit schließlich vernichten, steht eine kleine Anzahl Pharmaka gegenüber, die auf das Herz „günstig“, d. h. erregend, die Arbeitsleistung fördernd, einwirken. Auch hier hat man früher unterschieden zwischen solchen, die auf die motorischen Herzganglien (Kampfer, Alkohol [?], Äther [?]), und solchen, die auf den Herzmuskel (Digitalis, Koffein) einwirken.

Nach ihrer Verwendung am Krankenbett können wir die „Herzmittel“ einteilen in Mittel gegen „akute“ und in solche gegen „chronische Herzschwäche“. Von den ersteren sind die wichtigsten Koffein und Kampfer. Für diese ist die „günstige“ Wirkung im pharmakodynamischen Versuch am Tier direkt nachgewiesen. Anders steht es mit den bei Herzschwäche viel gebrauchten Äther und Alkohol. Insbesondere über den Wert des letzteren als Herzmittel sind die Ansichten bekanntlich außerordentlich geteilt. Am (gesunden) Tier sieht man auf kleine oder mittlere Gaben von Alkohol keinerlei Anzeichen einer verstärkten Herztätigkeit; auf große Dosen sinkt der Blutdruck ab — nicht wegen eintretender Herzschwäche, sondern wegen Lähmung des vasomotorischen Zentrums. Anderseits betonen hervorragende Praktiker immer wieder den günstigen Einfluß der Alkoholika bei der Herzschwäche des

Menschen. Eine wissenschaftliche Entscheidung, d. h. eine Entscheidung durch das Experiment, wird man meiner Ansicht nach nicht durch Versuche am gesunden Tier treffen können, sondern durch Beobachtung der Alkoholwirkung an Tieren mit künstlich herbeigeführten, denen des Menschen möglichst ähnlichen Störungen.

Die Mittel gegen chronische Herzschwäche werden dargestellt von der Gruppe der digitalisähnlichen Substanzen. Daß die Digitaliskörper auf den Herzmuskel wirken, ist zweifellos. Das geht schon aus den von SCHMIEDEBERG zuerst konstatierten physikalischen Veränderungen des Herzmuskels hervor; sodann ist die typische Digitaliswirkung auch an der ganglienzellenlosen Froschherzspitze zu konstatieren.

Die Herznervengifte können entweder auf die Zentra der Herznerven (Vaguszentrum und Akzeleratorenzentra) oder auf die peripheren Apparate einwirken, und zwar entweder auf die präganglionären oder auf die postganglionären Fasern (s. S. 721). Wirkt ein Pharmakon erregend auf ein Zentrum (z. B. das Vaguszentrum), so muß bei Durchschneidung des betreffenden Nerven (des Nervus vagus) der betreffende Effekt (die Pulsverlangsamung) wegfallen. Wirkt das Pharmakon lähmend auf das Vaguszentrum, läßt aber die Vagusperipherie intakt, so tritt Pulsbeschleunigung ein; auf künstliche Reizung des Vagusstammes erfolgt aber prompt Pulsverlangsamung bezw. Herzstillstand. Wirkt ein Pharmakon erregend auf die peripheren Vagusfasern, so resultiert Pulsverlangsamung, die bestehen bleibt, auch wenn man den Vagusstamm durchschneidet. Verursacht das Pharmakon dagegen Lähmung der Vagusenden, so erfolgt Pulsbeschleunigung, und weder durch reflektorische Erregung des Vaguszentrums noch auf direkte Reizung des Vagusstammes ist Herzverlangsamung zu erhalten. In analoger Weise kann die Wirkung auf das augmentatorische System studiert werden.

ENGELMANN, der Hauptvertreter der myogenen Herzlehre, hat eine außerordentliche Mannigfaltigkeit der Nerveneinflüsse auf das Herz nachgewiesen. Er teilt diese Einflüsse in übersichtlicher Weise ein in solche, die sich auf die Kraft der Kontraktionen (inotrope), auf das Tempo des Herzschlages (chronotrope), auf die Anspruchsfähigkeit für Reize, die Erregbarkeit (bathmotrope) und in solche, die sich auf das Reizleitungsvermögen (dromotrope) erstrecken. Es ist durchaus möglich, daß durch Pharmaka jede dieser Nervenwirkungen in positivem oder negativem Sinne beeinflußt wird. Wir haben danach in Zukunft systematisch Pharmaka auf positiv — bezw. negativ — inotrope, chronotrope, bathmotrope und dromotrope Wirkungen zu untersuchen.

B. Methodologischer Teil.

1. Anatomische bezw. histologische Untersuchung des Herzens. Die makroskopische Untersuchung eines jeden Organs beginnt mit der Betrachtung der Form und der Größe des Organs. Es liegt in der Natur der Sache, daß diese Untersuchungen an Leichenmaterial vorgenommen werden. Das Herz des toten Tieres bezw. Menschen verhält sich aber bezüglich der Volumverhältnisse ganz anders wie das des lebenden. Es liegt dies einmal an der Verschiedenheit der Blutfüllung bei totem und lebendem Herzen, vor allem aber an der Verschiedenheit des Kontraktionszustandes des Herzmuskels. Das Herz des frisch getöteten Tieres ist schlaff und weich wie das in Diastole begriffene Herz des lebenden. Aus dem Körper herausgenommen, liegt es wie ein schlaffer Sack breit auf seiner Unterlage da. Läßt man es, vor Verdunstung geschützt, liegen, oder beläßt man es in der Leiche, so ändert das Herz bald seine Dimensionen wie seine Konsistenz: es wird hart und resistent, sein Querschnitt wird mehr kreisförmig, das Organ geht aus der Form eines schlaffen Sackes in Kegelform über. Es sind dies die Folgen der Leichenstarre. Die Leichenstarre beginnt schon nach kurzer Zeit, am frühesten am linken Ventrikel — jedenfalls setzt sie am Herzen viel eher ein als an der quergestreiften Körper- bezw. an der glatten Muskulatur. Die Starre geht nach 24 Stunden und mehr wieder vorüber, wobei allerdings das Herz nie wieder die Weichheit wie bei der Diastole in lebendem Zustand erreicht. Es kommt nun ganz und gar darauf an, in welchem Zustand der Leichenerstarrung man das Herz antrifft: ein hochgradig starres hypertrophisches Herz kann klein erscheinen, ein normal großes Herz, in dem aus irgend einem Grunde die Starre nicht oder unvollkommen eingetreten ist, kann abnorm groß erscheinen. Man kann also aus der Messung der Durchmesser des Herzens an der Leiche keinen sicheren Schluß auf Vergrößerung oder Verkleinerung der Herzmasse intra vitam ziehen. Den einzig sicheren Anhalt hierfür gibt die Wägung des Herzens, bezw. seiner einzelnen Abteilungen. Für die Bestimmungen der Herzmasse beim Menschen hat W. MÜLLER diese Methode exakt ausgebildet (s. „Allg. Teil“, S. 754). Auch für die Bestimmung der Herzmasse des Tieres hat man sich keiner anderen Methode zu bedienen. Im allgemeinen wird man — wenigstens bei kleinen Tieren — das ganze Organ wägen. Die in das Herz mündenden, bezw. aus ihm entspringenden großen Gefäße müssen natürlich stets gleichmäßig an genau der gleichen Stelle, möglichst unmittelbar am Herzen, abgetrennt werden. Eventuell vorhandenes perikardiales Fett ist sorgfältig abzupräparieren, und sein Gewicht vom Gesamtherzgewicht abzuziehen. Die Herzhöhlen sind selbstverständlich sorgfältig von Blut bezw. Gerinnseln zu befreien. Das Herzgewicht ist in Beziehung zu setzen zu dem Körpergewicht. Man kann auch das Gewicht des Herzens mit dem Gewicht beider Nieren vergleichen; nach GRAWITZ und ISRAEL ist das Verhältnis $\frac{\text{rechte + linke Niere}}{\text{Herz}}$ bei Tieren derselben Spezies konstanter als das Verhältnis $\frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Herz}}$.

Oben wurde erwähnt, daß die Leichenstarre am Herzen sehr rasch, und zwar am frühesten am linken Ventrikel beginnt. Es wäre interessant, bei den einzelnen Vergiftungen den genauen Zeitpunkt zu bestimmen, wann die Leichenstarre einsetzt, wie sie sich über die einzelnen Herzabschnitte verbreitet, und wie ihr weiterer Verlauf ist. Was über die Leichenstarre des Herzens und ihre Beeinflussung durch Gifte und andere Faktoren bekannt ist, ist in der sorgfältigen Arbeit von ROTHBERGER „Über die postmortalen Formveränderungen des Herzens“ (PFLÜGERS Archiv, Bd. 99 und 104) zusammengetragen.

Veränderungen der Konsistenz des Herzens sind bei Degenerationen des Herzmuskels (Verfettung, trübe Schwellung etc.) zu erwarten. Wie aus dem Vorstehenden sich ergibt, sind Veränderungen der Konsistenz nur am unmittelbar nach dem Tode untersuchten Herzen mit Sicherheit zu konstatieren. Am Leichenherzen wird eine deutliche Abnahme der Konsistenz, eine Schlaffheit und Welkheit des Herzmuskels nur bei sehr hochgradigen Degenerationszuständen (bei Phosphorvergiftung, bei schweren Infektionen und ähnlichem) vorhanden sein; hier dürfte vielleicht auch eine spezifische Beeinflussung (Hemmung) des Erstarrungsvorganges mitspielen.

Die Farbe des Herzmuskels ist bräunlichrot. Die Färbung ist wie bei den Skelettmuskeln durch Hämoglobin bedingt. Bei dünnen Herzabteilungen bezw. an den dünnwandigen Herzen kleiner Tiere ist die jeweilige Blutfüllung für die Färbung des lebenden Herzens maßgebend. Das beobachtet man sehr schön am Froschherzen bei Digitaliswirkung: bei der Diastole (die bei Digitalis bei kleinen Gaben bezw. im Anfang der Giftwirkung begünstigt ist) ist das Herz intensiv blutrot; bei der Systole, die bis zur völligen Austreibung des Blutes aus dem Ventrikel geht, ist der letztere ganz blaß, fast weiß. Je nachdem der Inhalt des Herzens arteriell oder venös ist, wird das Herz bezw. die dünnwandigen Herzteile eine hellrote oder dunkel-(blau-)rote Färbung aufweisen. — Die Farbe des Herzmuskels kann — durch Blutungen, Bildung anämischer Infarkte, Ersatz von Muskelgewebe durch Bindegewebe, Degeneration der Herzmuskelfasern — verändert sein. Hochgradige Verfettung oder parenchymatöse Trübung verleiht dem Herzen eine trüb-bräunlichgelbe Farbe. Die Verfettung ist nur bei hochgradiger, rasch einsetzender Degeneration eine diffuse, allgemeine; häufiger, insbesondere beim Menschen, ist sie eine herdförmige (woraus „Tigerung“ der Herzinnenfläche bezw. -Oberfläche entsteht); dies erklärt sich nach RIBBERT aus der eigentümlichen Anordnung bezw. dem Füllungsmodus der Kapillaren im Herzfleisch (vergl. „Allg. Teil“, S. 164).

Bei der makroskopischen Betrachtung des Herzens ist natürlich auch der Inhalt der Herzhöhlen zu prüfen: ob das Blut in denselben flüssig oder geronnen ist, ob Thromben vorhanden sind etc.

Am Endokard wie am perikardialen Überzug des Herzens ist nachzusehen, ob sich Degenerationen (Trübungen, Auflagerungen) oder Blutungen finden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Herzens ist die Untersuchung des frischen Präparates niemals außer acht zu lassen. Sie ist — wenigstens bezüglich der Herzmuskelfasern — wichtiger als die Untersuchung des fixierten und gefärbten Präparates; denn an letzterem wird man oft keine deutliche Veränderung mehr erkennen, während man

am frischen Präparat ausgesprochene Degenerationserscheinungen: Verfettung oder parenchymatöse Trübung, konstatieren konnte.

Zwecks mikroskopischer Untersuchung der Herzmuskelfasern fertigt man in gewöhnlicher Weise in einem Tropfen Kochsalzlösung ein Zupfpräparat an. Es fragt sich: Von welcher Stelle des Herzens soll man ein Muskelstückchen des Herzens entnehmen? Die Antwort lautet: Von möglichst verschiedenen Stellen der verschiedenen Herzabteilungen, zum mindesten aber einmal aus der Mitte der Muskelwand des linken Ventrikels und aus einem Papillarmuskel (an den Papillarmuskeln stellen sich Degenerationserscheinungen: Fragmentation, Verfettung, trübe Schwellung etc., am frühesten ein), sowie aus einem Vorhof (es wird angegeben, daß in manchen Fällen degenerative Veränderungen, z. B. Verfettung, am Vorhof besonders intensiv auftreten). Zur Zerzupfung benutzt man ein möglichst kleines Muskelstückchen; man schneidet dasselbe so heraus, daß man möglichst längsverlaufende, parallele Fasern erhält. Die Zerzupfung — mit zwei spitzen Stahlnadeln — muß bis zu möglichst feiner Zerteilung der Fasern fortgeführt werden. Man betrachtet dann, bei aufgelegtem Deckgläschen, zunächst ohne jeden Zusatz eines Reagens erst unter schwacher bezw. mittlerer, dann unter starker Vergrößerung (Immersion) das Präparat. Die starke Vergrößerung ist notwendig, um parenchymatöse Trübung bezw. beginnende Verfettung sicher erkennen zu können; die Fetttröpfchen sind bei der Verfettung der Herzmuskelfasern außerordentlich klein, viel kleiner als in irgend einem anderen Organ. Es ist absolut notwendig, besonders im Anfang, wenn man noch keine genügende Übung und Erfahrung besitzt, ein normales Herz von der gleichen Tierspezies zum Vergleich heranzuziehen. Die Herzmuskelfasern sehen bei den (normalen) Herzen verschiedener Tierarten sehr verschieden aus: sie zeigen verschiedene Breite, verschiedene Verteilung der Kerne, verschiedene Mengen von Sarkoplasma, verschiedene Deutlichkeit der Quer- und Längsstreifung, verschiedenen Gehalt an „interstitiellen Körnchen“. Wenn die Zahl der letzteren eine große ist, wie bei der Maus, so sehen die Herzmuskelfasern „trüb“ aus, und der Ungeübte dürfte leicht in den Fehler verfallen. eine trübe Schwellung zu konstatieren, wo nichts Anormales vorhanden ist. Ist tatsächlich trübe Schwellung vorhanden, so sind die Körnchen größer und stärker lichtbrechend als die normalen interstitiellen Körnchen; die Struktur ist mehr verdeckt, namentlich die Querstreifung, viel weniger die Längsstreifung; — einen sicheren Entscheid wird man aber, wie bemerkt, nur aus der Vergleichung mit einem normalen Herzen gewinnen. Bei Verfettung sieht man innerhalb der Muskelfasern zahlreiche feinste Tröpfchen, meist in Längsreihen gestellt, die stark Licht reflektieren. Bei mittlerer Vergrößerung erscheinen die verfetteten Fasern bei abgeblendetem Lichte wegen der Lichtreflexion weiß. Bei starker Vergrößerung erkennt man, daß es sich tatsächlich um kleinste runde Tröpfchen, nicht um körnchenartige Gebilde handelt. Setzt man zu dem Präparat Essigsäure zu (1 Tpf. 30 % Essigsäure vom Rande des Deckglases zufließen lassend), so hellt sich das Präparat außerordentlich auf; die Fetttröpfchen beiben dabei bestehen, während die interstitiellen Körnchen, wie die Körnung der parenchymatösen Trübung (weil eiweißartiger Natur) verschwinden. Durch Zusatz von spirituöser Sudanlösung (Sudan III in 60 % Spiritus im Überschuß gelöst) kann man die Fetttröpfchen rot färben und dadurch ihren Nachweis noch sicherer gestalten.

An Stelle des Zupfpräparates bezw. neben demselben kann man auch einen Gefrierschnitt anfertigen, an dem man eine größere Anzahl Muskelfasern übersieht und über die Deutlichkeit der Quer- und Längsstreifung ein sicheres Urteil gewinnt. An solchen Präparaten sieht man auch zuweilen (durchaus nicht bei allen Tieren!) die EBNERschen „Kittlinien" (HEIDENHAINS „Schaltstücke" — s. S. 650); wo sie nicht von vornherein sichtbar, kann man sie zuweilen durch Essigsäurezusatz kenntlich machen.

Bei der Untersuchung der normalen Herzmuskelfasern hat man sich früher vielfach der Isolierung der Muskelelemente durch 33 % Kalilauge bedient. Man bringt ein kleines Stückchen Herzmuskel in ein Schälchen mit der starken Lauge, beläßt es 1/2 bis 1 Stunde darin und zerteilt dann auf einem Objektträger, ebenfalls in einem Tropfen 33 % KOH mit Glasnadeln die leicht zerfallenden Elemente. (Man darf nicht etwa das Präparat aus der starken Kalilauge in Aq. dest. oder in schwache, 1—5 % Lauge bringen, weil sonst die Gewebselemente sofort quellen und in eine formlose Masse zerfallen.) Die Trennung der einzelnen Muskelelemente erfolgt an den Stellen der Kittlinien; wir wissen aber jetzt, daß diese Kittlinien keine Unterbrechung der einzelnen Zellelemente bezw. keine Verkittung durch eine fremde sich zwischenschiebende Bindemasse sind, sondern daß die Fibrillen der Muskelfasern durch die „Kittlinien" oder „Schaltstücke" hindurchgehen und die Muskelfasern miteinander verbinden, sodaß der Herzmuskel nicht ein Konglomerat einzelner Muskelzellen, sondern ein wahres Syncytium, ein fortlaufendes, allseitig verbundenes Netz von Muskelfasern darstellt (s. „Allg. Teil", S. 649).

Zur Fixierung bezw. Härtung des Herzmuskels kann man Formalin (10 % Lösung in 0,7 % NaCl-Lösung), konzentrierte Sublimatlösung (7 % $HgCl_2$ in 0,7 % NaCl-Lösung), oder Formol-Sublimat-Eisessig (10 %—3,5 %—0,5 % in 0,7 % NaCl-Lösung), oder ZENKERsche Lösung, oder MÜLLERsche Flüssigkeit benutzen. Am geeignetsten erscheint Sublimatfixierung mit nachfolgender rascher Härtung in 30 %, 60 %, 80 %, 90 %, absol. Alkohol und Einbettung in Chloroform-Paraffin. Die Färbung der nach dem „japanischen Verfahren" aufgeklebten Schnitte nimmt man in der üblichen Weise mit Hämalaun-Eosin vor (s. S. 369). Zur Darstellung der Querbänder der Muskelsubstanz wie der „Kittlinien" wird man nach den Angaben HEIDENHAINS (s. S. 16, Anmerkung) verfahren; zur Differenzierung von Muskel- und Bindegewebe wird man das Verfahren von RETZER (s. S. 18) anwenden.

Besondere Verfahren muß man zur Darstellung der Nervenelemente des Herzens einschlagen. Zwar kann man zum Nachweise der Verbreitung der Ganglienzellen im Herzen einfach formalin- oder sublimatfixierte Präparate mit Thionin oder mit Toluidinblau färben, wie dies SCHWARTZ (s. S. 666) getan hat. Zur Darstellung sämtlicher Nervenelemente des Herzens wird man sich aber der spezifischen Methoden: der „GOLGI-Methode" und der „Methylenblaumethode" bedienen.

Das sogenannte schnelle GOLGIsche Verfahren (RAMON Y CAJAL)*): Man bringt kleine, dünne Stückchen des zu untersuchenden Materials in folgendes Gemisch:

3 % Lösung von Kaliumbichromat	4 Teile
1 % Lösung von Osmiumsäure	1 Teil.

*) Vergl. SCHMORL, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 2. Aufl., Leipzig 1901, S. 208 f.

In demselben bleiben die Stücke im Dunkeln 5 Tage. (Das Gemisch ist stets frisch zu bereiten und muß in relativ großen Quantitäten zur Verwendung kommen.)

Man spült die Stücke rasch in Aq. dest. ab und überträgt sie in eine 0,75 % Lösung von Argentum nitricum. Um ein allseitiges Eindringen der Lösung zu ermöglichen, hängt man die Stückchen an einem Faden, den man am Flaschenkork befestigt, auf. In der Silberlösung bleiben die Stücke (im Dunkeln) 2—6 Tage.

Die Stücke werden entweder direkt geschnitten oder in Alkohol von 96—100 Proz. nachgehärtet; Einbettung ist nur in Zelloidin möglich; die Einbettung muß möglichst rasch geschehen; sie muß innerhalb 30 Min. vollendet sein.

Die Schnitte werden in absolutem Alkohol kurze Zeit entwässert, in Bergamottöl aufgehellt und in Balsam, ohne Deckglas, eingeschlossen.

Die Methylenblaumethode wendet Bethe (vergl. S. 667) in folgender Form an: Von der Vena abdominalis (beim Frosch) aus wird 1 % Methylenblau herzwärts injiziert (bei Säugetieren muß man von der Arteria coronaria aus injizieren); das Froschherz wird vom Sinus aus mit Luft oder Sauerstoff durchblasen. Das rasch herausgenommene Herz bezw. kleine Stückchen desselben werden auf 10—15 Minuten in konzentrierter wäßriger Lösung von pikrinsaurem Ammoniak „vorfixiert", bis die Stücke eine violette Färbung angenommen haben. Hierauf überträgt man die Objekte, ohne sie auszuwässern, in eine der folgenden Lösungen:

Ammoniummolybdat 1 g
Aq. dest. 10 ccm
0,5 % Osmiumsäure 10 ccm
Salzsäure 1 Tpf.
Wasserstoffsuperoxyd 1 ccm

oder

Phosphormolybdänsaures Natron 1 g
Aq. dest. 10 ccm
0,5 % Osmiumsäure 10 ccm
Salzsäure 1 Tpf.
Wasserstoffsuperoxyd 1 ccm.

(Das phosphormolybdänsaure Natron und das Ammoniummolybdat werden unter Erhitzen in dem destillierten Wasser gelöst, bis keine Trübung mehr vorhanden ist. Der Zusatz von Salzsäure muß unter Schütteln geschehen. Bei Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd erfolgt Gelbfärbung.)

Die Präparate, welche mit phosphormolybdänsaurem Natron fixiert sind, sind etwas durchsichtiger, dafür aber weniger alkoholbeständig, und müssen mit gekühltem Alkohol behandelt werden; bei Ammoniummolybdatfixierung ist dies nicht nötig.

Man fixiert 4—12 Stunden, wäscht gründlich mit Wasser aus, entwässert in Alkohol und schneidet — oder man bettet in Paraffin ein. Nachfärbung mit Alaunkarmin oder neutralen Anilinfarben ist möglich.

Will man das Herz größerer Tiere oder des Menschen auf pathologisch-anatomische Veränderungen: frische oder ältere lokalisierte Entzündungen, Bindegewebseinlagerungen, nekrotische oder embolische Herde etc. untersuchen, so muß diese Untersuchung, wie zuerst Krehl betont hat, eine systematische sein. Das Herz wird, senkrecht zur Längsachse, in Scheiben von 1—1½ cm Dicke zerlegt. Jede Scheibe wird je nach ihrer Größe in eine verschiedene Zahl von (genau bezeichneten!) Einzelstücken weiter zerschnitten. Die Stücke werden eingebettet; von

jedem Stück werden Schnitte angefertigt: so erhält man vollständige Herzquerschnitte in Abständen von 1—1,5 cm zur Untersuchung. — Eine Beschreibung der verschiedenen am menschlichen Herzen beobachteten Degenerationszustände findet sich bei KREHL „Zur Pathologie der Herzklappenfehler“ (Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 46) und ROMBERG „Über die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie (Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 48 und 49.)

2. Beobachtung des schlagenden Herzens innerhalb des Tieres. Am Frosch (oder anderen Kaltblütern) kann man leicht ohne besondere Störung des Verhaltens der Tiere das Herz bloßlegen. Man spannt den Frosch, mit dem Bauch nach oben, auf ein geeignetes Froschbrett. Die Bauchhaut schneidet man, sie ungefähr in der Mitte des Bauches mit der Pincette hoch hebend, dreieckförmig (die Basis des Dreiecks nach oben) bis oberhalb des Schultergürtels ab. Man sieht dann das Sternum vorliegen. Am untersten Ende des Sternums, noch durch den knorpeligen Anteil desselben, schneidet man durch (schneidet man tiefer, so verletzt man die aus dem Herzfleisch zur Vena abdominalis media ziehende Vene (die Vena bulbi cordis)). Von dem Querschnitt durch das unterste Sternum aus schneidet man schräg nach außen und aufwärts bis zum Schultergürtel; wenn man das Herz in seiner ganzen Ausdehnung übersehen will, so schneidet man auch diesen rechts und links durch und entfernt das ganze Sternum mit dem anhaftenden Teil des Schultergürtels. Man sieht nun Vorhof und Ventrikel in regelmäßiger Folge pulsieren und kann Zahl und Umfang der Kontraktionen zählen bezw. schätzen. Die Veränderungen der Dimensionen des Ventrikels bei der Systole und Diastole kann man — zwar nicht absolut exakt, aber doch bis auf $^1/_2$ mm genau — messen, wenn man die Linien *a b* und *c d* am Ventrikel (siehe Fig. 119) — einmal bei der Systole, das andere Mal bei der Diastole — zwischen die Spitzen eines Zirkels nimmt. Man stellt den Zirkel (einen gewöhnlichen Handzirkel) so ein, daß seine Spitzen ungefähr den Abstand *a b* bei der Diastole haben, hält die Enden unmittelbar über *a b* (ohne das Herz selbst zu berühren) und sucht den Zirkel so zu richten, daß die Punkte *a* und *b* des Herzens bei der Diastole gerade bis an die Zirkelspitzen heranreichen; bei einiger Übung gelingt dies ganz leicht. In ähnlicher Weise bestimmt man die Entfernung *c d* bei der Diastole. Dann nähert man die Zirkelspitzen und sucht ihnen genau die Entfernung zu geben, daß, wenn man sie unmittelbar über das Herz hält, die Punkte *a* und *b* (und später *c* und *d*) bei der Systole die Zirkelspitzen eben gerade berühren. Sehr deutliche Unterschiede erhält man mittels dieser einfachen Methode z. B. bei der Digitaliswirkung.

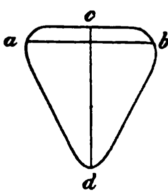


Fig. 119. Dimensionen des Froschherzens.

Am Warmblüter schneidet man zur Bloßlegung des Herzens die Haut über dem Sternum in der Medianlinie durch, schiebt die Haut zurück und präpariert die Ansätze der Brust- und Bauchmuskeln ab. Dann werden die Rippenknorpel beiderseits mit der Schere durchtrennt. Da hierbei die Pleura eröffnet wird, so muß die Trachea durchschnitten, und künstliche Atmung eingeleitet werden. Die Knorpel der ersten Rippen bleiben unverletzt, um die Arteriae und Venae mammariae zu schonen. Das Sternum wird nach oben zurückgeklappt und mit Haken festgehalten.

Man kann auch das Herz freilegen, ohne die Pleura zu eröffnen, und ohne künstliche Atmung einleiten zu müssen. Das gelingt am Hundeherzen viel leichter als beim Kaninchen, wo die serösen Häute, Perikard bezw. Pleura, sehr dünn und daher außerordentlich zerreißlich sind. Will man die Eröffnung der Pleura vermeiden, so darf man die Rippenknorpel nicht durchschneiden. Man spaltet dann das Sternum in der Mittellinie, drängt die Ränder auseinander, durchtrennt hierauf das Perikard und näht die Schnittränder des letzteren rechts und links an der Brustwand fest, wodurch das Herz nicht zurücksinken kann, sondern wie auf einem elastischen Polster ruht und der Beobachtung gut zugänglich ist. Man kann die Bewegungen der einzelnen Herzteile mit dem Auge verfolgen bezw. (s. unten) durch geeignete Registrierapparate aufschreiben lassen.

Die graphische Registrierung der Herztätigkeit. Die Untersuchung der Herztätigkeit des Kaltblüters. Man kann entweder die Tätigkeit des Herzens von Frosch, Kröte, Schildkröte etc. innerhalb des Körpers, in seinen natürlichen Verbindungen mit Nerven und Gefäßen, untersuchen, oder man kann die Bewegungen des isolierten, aus dem Körper herausgenommenen Herzens aufschreiben lassen.

3. Registrierung des Herzschlages durch aufgelegte Fühlhebel. Wenn man quer über den Ventrikel oder den Vorhof des bloßgelegten Froschherzens einen leichten Hebel (einen dünnen Strohhalm) legt, so werden diesem die Bewegungen des betreffenden Herzabschnittes mitgeteilt. Wenn man das eine Ende des Hebels mit einer feinen, mit Spitzen in Lagern ohne Reibung gehenden Achse, das andere, längere Ende des Hebels mit einer Schreibspitze verbindet, so kann man die Herzbewegungen auf einer rotierenden Trommel aufschreiben lassen. Es ist dies ein sehr einfaches, aber sehr brauchbares Verfahren. Zu solchen Versuchen muß natürlich der in Bauchlage befindliche Frosch gut immobilisiert sein; der Hebel darf von dem Herzabschnitt, dem er ja nur lose aufliegt, nicht abrutschen. Die Immobilisierung des Frosches erreicht man auf folgende Weise: Man kuraresiert entweder den Frosch: man wählt die kleinste Dosis Kurare oder Kurarin, die eben zur Lähmung der motorischen Nervenendigungen ausreicht (größere Kuraredosen schädigen leicht das Herz selbst). Will man das Kurare vermeiden, so kann man dem Frosch Gehirn und Rückenmark zerstören, worauf das Herz noch durch Stunden weiterschlägt, während natürlich die Körpergefäße sämtlich erschlaffen. Man kann auch das Tier in der S. 126 angegebenen Weise immobilisieren, indem man nur das Gehirn zerstört, das Rückenmark aber intakt läßt, dagegen die Plexus ischiadici auf beiden Seiten durchtrennt; man wird aber gut tun, hier auch die Plexus brachiales zu durchschneiden. Um das bloßgelegte Herz des Frosches über die umgebenden Weichteile emporzuheben, schiebt man dem Tier vom Maul aus einen Glasstab von geeigneter Dicke in den Ösophagus ein. Das Achsenlager des Muskelschreibers bringt man so nahe als möglich an die Brustwand des Tieres heran. Das Achsenlager (von einfachster Form) wird an einen Messingstab befestigt, der in das Froschbrett selbst, links oder rechts von der Brustwand des Tieres (möglichst nahe dem Herzen) eingelassen wird. Der lange, sehr dünne, auf die Achse aufgesteckte Strohhalm trägt eine leichte, gebogene, ohne Reibung schreibende Schreibspitze. Die Schreibspitzen der Strohhalme etc. werden meistens aus abgeschliffenen,

umgebogenen Teilen eines Federkieles hergestellt; sie müssen, wenn sie nicht kratzen sollen, an der Spitze sehr gut geglättet, ferner sehr dünn, also leicht federnd sein. In allen Fällen, wo die den Schreibhebel bewegende Kraft sehr gering ist, ist es zweckmäßig, als Material zur Schreibspitze ein passend (spitz dreieckig) zugespitztes und umgebogenes Streifchen Papier zu nehmen. Dasselbe ist an die (dünn berußte!) Schreibfläche leicht federnd anzulegen und schreibt mit minimalster Reibung, ohne hängen zu bleiben, auf der Rußfläche dünne Linien.

Einer ganz ähnlichen Methode der Registrierung (allerdings am ausgeschnittenen Froschherzen) hat sich BETHE bedient*), wobei er gleichzeitig durch den Schreibapparat, durch eine besonders konstruierte Pelotte, dem Herzen elektrische Reize zuführen konnte. BETHE schreibt: „Ich habe in der Regel zum Aufschreiben der Bewegungen der verschiedenen Herzabteilungen ausbalancierte Fühlhebel benutzt. Ich gebe dieser älteren Methode vor dem jetzt modernen Suspensionsverfahren überall da (auch beim Herz in situ) den Vorzug, wo während des Versuches gereizt werden soll, weil die dem Herzen aufsitzenden Pelotten gestatten, den Reiz an derselben Stelle anzusetzen, welche ihre Bewegung dem Hebel mitteilt. Zur elektrischen Reizung waren die Pelotten folgendermaßen konstruiert: In zwei dünne Kapillarröhrchen war je ein Platindraht eingeschmolzen, welcher am Ende hervorsah. Beide Röhrchen waren mit den Längsseiten aneinander geschmolzen und hatten unten eine gemeinsame Verdickung von 1,5 mm Durchmesser. Aus diesem Knopf ragten die zugespitzten Drahtenden $^1/_2$ mm hervor. Diese Doppelröhrchen waren verschieblich am Hebel befestigt. An die oberen Enden der (sehr kurzen) Platindrähte war je ein Lamettafaden angelötet, der am Drehpunkt des Hebels in je einen isolierten Kupferdraht überging. Die beiden Kupferdrähte wurden dann zur sekundären Spule eines Induktionsapparates oder zur galvanischen Kette geführt. Die unteren Spitzen der Platindrähte dringen bis zum Glasknopf in das Herz hinein und garantieren eine stets gleiche Reizung: sie verhindern gleichzeitig auch, daß das Herz sich verschiebt.“ BETHE hat weiter noch, um den Moment der Reizung an der Kurve zu markieren, die Methode angewandt, einen Induktionsfunken von der Spitze des Schreibhebels zur Trommel des Kymographions durchschlagen zu lassen, der sich dann auf der Kurve selbst markiert**).

4. ENGELMANNs Suspensionsmethode. „Ein sehr einfaches, vor den zur graphischen Untersuchung und Demonstration der Herzbewegung gebräuchlichen Methoden manche Vorteile gewährendes Verfahren besteht darin, ein spitzes Häkchen durch die Herzwand zu stechen und dieses mittels eines Fadens an einem leichten, die Bewegungen vergrößernden Schreibhebel ziehen zu lassen. Da die Einführung des Häkchens ohne Blutverlust ausführbar ist, kann das Verfahren bei blutdurchströmtem, im Körper befindlichem Herzen angewandt werden. Nicht minder Nutzen gewährt es aber, wie die nach einem ähnlichen Verfahren angestellten Versuche von GASKELL (Philos. Transakt. 1882, III, p. 993) lehren, am ausgeschnittenen Herzen, das dann, in einer Klemme fixiert, in feuchtem Raume aufgehängt werden muß. Je nach dem Ort der Befestigung des

*) Vergl. BETHE, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903, S. 416.

**) BETHE, a. a. O., S. 424.

Häkchens am Herzen kann man, unter Zuhilfenahme, wo nötig, von Abklemmungen, Unterbindungen, Durchschneidungen usw., alle oder nur einzelne Abteilungen des Herzens, und diese wieder in verschiedener Richtung und verschiedenem Umfang, auf den Hebel wirken lassen und erhält hiermit die Möglichkeit einer sehr weitgehenden Zergliederung der Eigenschaften und Leistungen der das Herz zusammensetzenden Nerv-Muskelapparate" (ENGELMANN*)).

Das ENGELMANNsche Suspensionsverfahren ist ein myographisches Verfahren. Das schlagende Herz bezw. der Ventrikel, der Vorhof etc. setzt einen leichten Schreibhebel in Bewegung ebenso wie der zuckende Muskel den Muskelhebel. Der Muskel zieht an dem Schreibhebel in der Richtung seiner Längsfasern. Das Herz ist aber ein Hohlorgan; es verkürzt sich in allen seinen Teilen, und zwar ungleichmäßig, nach der Mitte zu. Außerdem macht es bei seiner Kontraktion noch sehr komplizierte drehende und (mit der Spitze) hebende Bewegungen. Wenn daher irgend ein Punkt mit dem Schreibhebel verbunden wird, so ist die dem letzteren erteilte Bewegung die Resultierende von sehr komplizierten, verschiedenartigen Bewegungszuständen am Herzen, und zwar nicht allein desjenigen Teiles, der gerade mit dem Schreibhebel verbunden ist, sondern es wirken außerdem die Bewegungen der einzelnen Herzteile aufeinander ein (die Bewegung des Vorhofs auf die des Ventrikels etc.). Man könnte daher meinen, daß die nach dem ENGELMANNschen Verfahren geschriebene „myographische Herzkurve" gar keine Analyse zuließe. Dem ist aber nicht so. Wie ENGELMANN gezeigt hat, ist die (an der Herzspitze aufgenommene) myographische Kurve des Froschherzens durchaus konstant. Man kann mit dem Verfahren in ausgezeichneter Weise den Rhythmus der Herztätigkeit, die Dauer der Kontraktionsphasen, die Reaktion der einzelnen Herzabschnitte auf direkte oder reflektorisch zugeführte Reize, den Grad der Erregbarkeit, das Leitungsvermögen, die Kraft der Kontraktionen analysieren — kurz, man kann chronotrope, bathmotrope, dromotrope und inotrope Wirkungen untersuchen. Für die Arbeitsleistung des Herzens wird man allerdings durch dieses Verfahren keinen direkten Ausdruck erhalten; hier sind andere — später zu schildernde — Methoden unerläßlich.

Das Verfahren der Suspensionsmethode am nicht ausgeschnittenen Froschherzen ist nach ENGELMANN folgendes**): Einem durch möglichst wenig Kurare oder sonstwie unter Erhaltung der Zirkulation bewegungslos gemachten Frosch wird mit Vermeidung von Blutverlust ein etwa 1 qcm großes Fenster gerade über dem Herzen in die Brustwand geschnitten, das Perikard weit gespalten, die Kammer durch sanften Druck auf das Epigastrium herausgeschoben und durch dieselbe, in $1-1^1/_2$ mm Entfernung von der Spitze, von unten und hinten her ein nicht zu dünnes, spitzes Häkchen von Elfenbein, Metall oder Glas gestochen. Am Häkchen ist ein dünner Zwirn- oder Seidenfaden befestigt, der an seinem anderen Ende ein zweites, ähnliches, in den Schreibhebel einzuhängendes Häkchen trägt. Als Schreibhebel dient ein um eine horizontale Achse drehbares glattes Aluminiumstäbchen von ca. 12 cm Länge und geringem (0,85 g) Gewicht. Es wirkt als zweiarmiger Hebel. Am Ende des einen, 6 cm messenden Armes trägt es eine 6 cm lange, federnde, aus dünnstem Alu-

*) ENGELMANN, Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 52, S. 357.

**) ENGELMANN, a. a. O., S. 368.

miniumblech geschnittene Schreibspitze, am Ende des anderen, 6 cm langen Armes ein zur genauen Äquilibrierung dienendes Gewichtchen von 0,2 g. In 5, 10, 15, 20 . . mm Entfernung von der Achse ist der letztere Arm von je einem Loch zum Einhängen des Häkchens durchbohrt. Da der Abstand der schreibenden Spitze von der Achse 12 cm beträgt, werden somit die dem Hebel mitgeteilten Bewegungen des Herzens 24, 12, 8, 6 usw. -mal vergrößert aufgeschrieben. Um dem Herzen verschiedene Spannung geben zu können, ist auf dem langen, mit einer Millimeterteilung versehenen Hebelarm ein Gewicht von 1 g verschiebbar angebracht. Die richtige Einstellung des Hebels über dem Herzen ist in gröberer Weise dadurch ermöglicht, daß die den Hebel tragende Achse an einem Stativ in vertikaler und horizontaler Richtung verschoben und mittels Schraubenklemme beliebig festgesetzt werden kann. Die feinere Einstellung in vertikaler Richtung besorgt eine über der Achse angebrachte, gegen eine Spiralfeder von Stahl wirkende Schraube, die genaue Einstellung in horizontaler

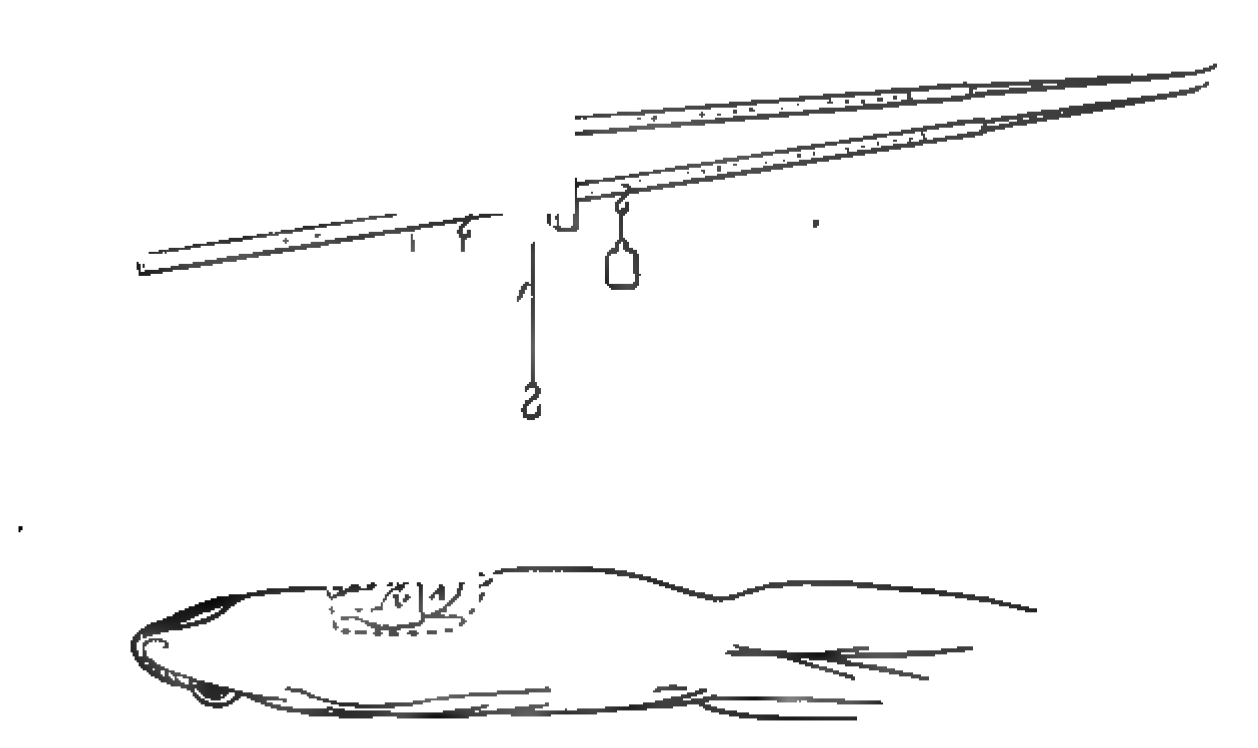


Fig. 120. ENGELMANNS Suspensionsmethode; Vorhof (V) und Ventrikel (A) suspendiert.

Richtung, speziell das Anlegen und die genaue Regulierung der Reibung der schreibenden Spitze am Zylinder des Kymographions eine die Stange des Stativs um ihre Achse drehende Schraube. — Der Frosch kommt in Rückenlage auf ein am gleichen Stativ beliebig verstellbar zu befestigendes Brettchen. Er ist bei längerer Dauer des Versuchs gut feucht zu halten. Zur Verhütung von Verdunstung von der Oberfläche des freigelegten Herzens wird ein kleiner Glaszylinder (der abgesprengte obere Teil eines Reagenzglases), mit feucht zu haltendem Fließpapier ausgekleidet, über das Herz gestülpt, bevor dasselbe mit dem Schreibhebel verbunden wird. Die Anordnung des Versuches zeigt die obenstehende Abbildung (Fig. 120). Anstatt des durch den Herzmuskel durchzusteckenden, das Herz leicht durchschneidenden Häkchens benutzt ENGELMANN auch kleinste, federnde Serres fines (s. die Figur), die den Herzmuskel an einer eng umschriebenen Stelle (der Herzspitze, eventuell an anderen Stellen) fassen. Die kleine Verletzung des Herzfleisches durch das Häkchen bezw.

die Serre fine hat für die Tätigkeit des Froschherzens nachgewiesenermaßen keine nachteiligen Folgen.

Wenn nach dem oben geschilderten Verfahren die genaue Einstellung erfolgt ist (d. h. der Angriffspunkt am Hebel genau über der Herzspitze liegt, in solcher Entfernung, daß bei erschlaffter Kammer der Schreibhebel horizontal steht, und dessen Spitze die Oberfläche der mit etwa 10—20 mm Geschwindigkeit sich vorbeibewegenden Schreibfläche sanft berührt), so zeichnet, bei einer Belastung von ca. 1—1,5 g und einer Temperatur von 15—20° C, das Herz eines Grasfrosches mittlerer Größe und Blutfülle ein Kardiogramm, wie Fig. 121 es zeigt. Die myographische Herzkurve des Frosches steigt vom tiefsten Punkt in drei großen Absätzen zum Gipfel, um von hier in einer Flucht zum Niveau des tiefsten Punktes wieder herabzusinken. Im allgemeinen lassen sich innerhalb einer Periode folgende sechs kritische oder Wendepunkte unterscheiden*):

1. Der tiefste Punkt der Kurve entspricht dem Moment, wo der von der Ventrikeldiastole herrührende Längenzuwachs des Gesamtherzens durch die von der Atriensystole bewirkte Längenabnahme anfängt überkompensiert zu werden. Er entspricht nicht genau dem Anfang der Atriensystole (*As a*), sondern fällt etwas (meist 0,1—0,2 Sek.) später als dieser.

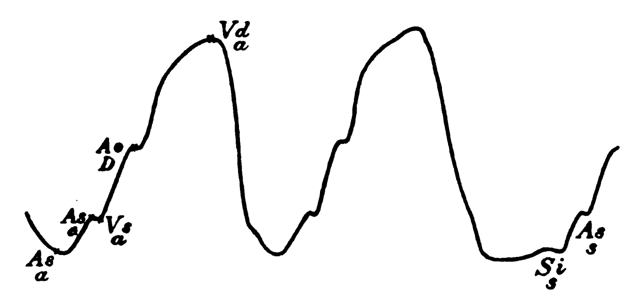


Fig. 121. Kardiogramm des Froschherzens.

2. Der Gipfel des ersten anakroten Anstiegs bezeichnet das Ende der Atriensystole (*As e*).

3. Der Anfang des zweiten, steilen Hauptanstiegs, oft mit 2 zu einem Punkt verschmolzen, zuweilen aber erst 0,1—0,2 Sek. später folgend, entspricht dem Anfang der Ventrikelsystole (*Vs a*).

4. Der Gipfel des mit 3 beginnenden zweiten Anstiegs bezeichnet den Eintritt der Blutwelle in die Aorten (*Ao D* = Aortendehnung).

5. Der Fußpunkt des dritten und letzten großen Anstiegs, sehr häufig von 4 nicht merklich getrennt oder doch diesem in weniger als 0.1 Sek. folgend, entspricht nicht dem Anfang oder Ende eines bestimmten Herzaktes, sondern bezeichnet den Moment, in welchem die von der Ventrikelsystole herrührende Verkürzung den durch die Dehnung der Aorten bewirkten Längenzuwachs der Herzachse zu übertreffen sucht.

6. Der Anfang des steilen Abfalls, durch welchen die Kurve auf das Niveau von Punkt 1 zurückkehrt, im allgemeinen der höchste Gipfel des Kardiogramms, bezeichnet das Einsetzen der Ventrikeldiastole *Vd a*.

Ist zwischen dem Ende der Ventrikeldiastole und dem Anfang der Atriensystole eine Pause vorhanden, so entspricht der tiefste Punkt der

*) ENGELMANN, a. a. O., S. 390ff.

Kurve dem Ende der Ventrikeldiastole. Ist die Pause so lang, daß die Kontraktion des Sinusgebietes erst nach völliger Erschlaffung des Ventrikels anhebt, so kann sich der Anfang der Sinuskontraktion in der Kurve durch eine schwache Erhebung bemerklich machen, welche dann die erste im anakroten Teil der Kurve ist (*Sis*). In der Regel ist diese Erhebung aber nicht deutlich, und entspricht der Anfang des ersten deutlich sichtbaren — meist zugleich sehr steilen und beträchtlichen Ansteigens — dem Beginn der Atriensystole bezw. einem nur ganz unwesentlich späteren Moment.

Mit Sicherheit läßt sich somit aus dem Suspensionskardiogramm in allen Fällen beim blutdurchströmten, möglichst in situ befindlichen Herzen die Dauer folgender Zeiträume durch direkte Messung ermitteln:

1. Die Dauer der ganzen Herzperiode: meist zwischen 1 und 1,5 Sek.

2. Die Zeit *Vsa* bis *Vda*, die Gesamtdauer der Ventrikelsystole: in der Regel 0,7—0,9 Sek., besonders von der Temperatur, auch von der Blutfüllung und Spannung abhängig.

3. Die Zeit *Vsa* bis *AoD*, das Intervall zwischen dem Anfang der Ventrikelsystole und der Eröffnung der Semilunarklappen, „die Summe der Spannungszeiten von Ventrikel und Bulbus arteriosus“: in der Regel 0,15—0,25 Sek.

Sonach auch

4. Die Zeit *AoD* bis *Vda*, das Intervall zwischen Öffnung der Semilunarklappen und Anfang der Kammererschlaffung: gewöhnlich zwischen 0,45 und 0,7 Sek.

5. Die Zeit *Vda* bis *Vsa*, das Intervall zwischen Anfang der Kammerdiastole und Beginn der folgenden Kammersystole: sehr verschieden, meist zwischen 0,3 und 0,8 Sek.

Häufig ist außerdem scharf zu bestimmen:

6. Das Intervall *Ase* bis *Vsa*, meist unter 0,1 Sek.

Ziemlich genau in allen Fällen, und ganz genau da, wo eine deutliche Herzpause vorhanden, läßt sich bestimmen:

7. Die Dauer von *As*: gewöhnlich 0,25—0,3 Sek.

8. Die Dauer von *Vd*: meist 0,3—0,4 Sek.

Damit auch:

9. Die Dauer von $Vs + Vd = 0{,}9 - 1{,}3$ Sek.

10. Das Intervall *As* bis *Vs*, zwischen dem Beginn der Systolen von Vorkammer und Kammer = 0,15—0,3 Sek.

Gelegentlich, unter Umständen sehr genau, ist zu bestimmen:

11. Die Dauer von *Ad* = 0,9—1,3 Sek.

12. Die Dauer von *Sis* (Kontraktion des Sinus venosus) = 0,2 bis 0,3 Sek.

13. Das Intervall *Sisa* — *Asa* = 0,2—0,4 Sek.

Diese Werte können wiederum zu Ermittelungen über die Dauer der Herzrevolution, die Geschwindigkeit der Herzperistaltik, den Herzrhythmus und deren Änderungen dienen.

Ferner gibt das Kardiogramm Aufschlüsse über die absolute und relative Größe, Geschwindigkeit und Kraft der Bewegungen der Kammer und Vorkammern, gelegentlich auch der Sinus, und gestattet (allerdings nicht bindende) Schlüsse auf die durch das Herz fortbewegten Volumina.

„Diese Vielseitigkeit ist keiner der bisher üblichen kardiographischen Methoden eigen, welche Vorzüge einige derselben auch sonst für einzelne besondere Probleme besitzen mögen. Ein nicht geringerer, vielleicht der Hauptvorzug des Verfahrens scheint aber in der Leichtigkeit und Sicher-

heit zu liegen, mit welcher, ohne jede experimentelle Virtuosität, unter allen Umständen selbst bei den verschiedensten Individuen wesentlich identische Kardiogramme erhalten werden.“ (ENGELMANN).

Der oben geschilderte Apparat wird von dem Mechaniker des Berliner physiologischen Institutes, Herrn W. ÖHMKE, angefertigt. Fig. 120 ist nach einer von Herrn Professor ENGELMANN mir in liebenswürdigster Weise mitgeteilten Bleistiftskizze angefertigt.

Die ENGELMANNsche Suspensionsmethode oder auch das einfachere Verfahren der direkten Auflagerung von Fühlhebeln auf das Herz (bezw. die verschiedenen Herzabteilungen) kann man auch, wie oben bereits bemerkt, am isolierten Herzen (Frosch, Schildkröte etc.) anwenden. Man lagert zu dem Zweck das herausgenommene Herz auf einen mit feuchtem Fließpapier oder Watte belegten Kork und steckt eventuell das Herz (an den Gefäßen) mit Nadeln fest. Man kann auch Vorhof und Ventrikel getrennt untersuchen. GASKELL hat zu diesem Zweck an der Atrioventrikularfurche eine schmale, durch eine Schraube fest anzuziehende Klammer angebracht und den Vorhof (nach oben), den Ventrikel (nach unten) durch Fäden mit leichten, äquilibrierten Schreibhebeln verbunden*).

Im allgemeinen wird man gut tun, den Ventrikel (auch wenn das Herz zunächst nicht durchströmt werden soll) eine Füllung zu geben. Man benutzt zu dem Zweck am einfachsten eine Glasröhre von ca. 10 cm Höhe, deren Ende umgebogen, fein ausgezogen, am Ende schräg abgeschnitten und ausgewulstet — mit anderen Worten in eine „Kanüle“ verwandelt ist. Diese führt man, nachdem man das Glasröhrchen bis ca. 5 cm mit „RINGER-Lösung“ (s. unten) gefüllt und durch einen Kork verschlossen hat, durch die eine Aorta in das Froschherz ein und bindet die Aorta darüber fest (s. weiter unten). Die andere Aorta, ebenso die sämtlichen zum Herzen führenden Venen werden abgebunden und das Herz hierauf ausgeschnitten. Je nachdem man die Flüssigkeit in der Glasröhre (durch eine Pipette) vermehrt oder vermindert, steht das Herz unter einem größeren oder geringeren Druck (1, 2—5, 10 cm Wassersäule), und wird das Herz mehr oder weniger ausgedehnt. Man darf diese Ausdehnung nicht zu groß werden lassen, wodurch auch vermieden wird, daß Flüssigkeit aus dem Herzen nach außen durchtropft. Am besten ist es, sich mit einem sehr niedrigen Druck (1 bis 3 cm Wasserhöhe) zu begnügen.

Die Fixierungsstelle der Aorta an der Kanüle dient zugleich als Fixpunkt für das Herz. Man kann natürlich das Herz auch von dem venösen Ostium aus füllen, wobei man den Vorteil hat, daß das Atrium und der Sinus venosus sicher gefüllt werden. Man bindet dann die Glaskanüle in die untere Hohlvene ein und bindet die übrigen Herzvenen wie auch die beiden Aorten ab. Man muß dann aber außerdem dem Herzen einen Fixpunkt geben, denn der schlaffe Vorhof vermag das Herz nicht zu halten. Man befestigt daher an den Aorten eine Klemme und fixiert diese in geeigneter Weise.

Die Bewegungen des isolierten Herzens kann man entweder durch einen aufgelegten Fühlhebel oder mittels des ENGELMANNschen Suspensionsverfahrens aufschreiben. Ich benutze als einarmigen Schreibhebel einen sehr dünnen Strohhalm, der auf das T-Stück einer dünnen Stahlachse auf-

---

*) GASKELL, On the rhythm of the heart of the frog and on the nature of the action of the vagus nerve. Philos. Transactions of the Royal Society, Vol. 173, p. 993.

gesteckt ist, und der mit einer dünnen, gebogenen Papierspitze schreibt. Der Schreiber wiegt samt der Achse nur 0,25 g. Einen sehr leichten zweiarmigen Hebel stelle ich mir in folgender Weise her (s. Fig. 122): Einen dünnen, ganz gleichmäßig runden Strohhalm von ca. 15 cm Länge schiebe ich durch eine enge, kurze, dünne Metallhülse. Die kleine Metallhülse trägt rechts und links kurze Stahlstifte, die in gut geschliffene Spitzen auslaufen, die in den Lagern eines einfachen Trägers (ähnlich wie Fig. 45, S. 496) ohne Reibung gehen. Der Strohhalm wird so in die Hülse (die somit auch die Achse des Hebels bildet) geschoben, daß der eine Arm des zweiarmigen Hebels 5 cm, der andere 10 cm lang ist. Auf jeden Arm des Strohhalmhebels wird je eine dünne federnde Metallhülse aufgeschoben (*h* und *h'*), die unten einen Haken tragen, *h* zur Verbindung mit dem vom Herzen herkommenden Faden (z. B. bei der Suspensionsmethode bei im Tiere gelassenen Herzen), *h'* zum eventuellen Anhängen eines Gewichtes. Die Hülse *h'* ist außerordentlich dünn, die Hülse *h* ist etwas massiver; sie dient gleichzeitig als Laufgewicht, durch dessen (gleitende) Verschiebung man den anderen Hebelarm vor Beginn des Versuches äquilibriert. Der ganze Hebel ist äußerst einfach herzustellen; er wiegt mit Achse und Hülsen nur 0,5 g.

Das aus dem Körper herausgenommene Herz des Frosches vermag eine Stunde und länger kräftig zu schlagen (das Schildkrötenherz noch weit länger). Physiologische Kochsalzlösung darf man zur Füllung des Herzens **nicht** nehmen, denn reine NaCl-Lösung bringt das Frosch- (wie

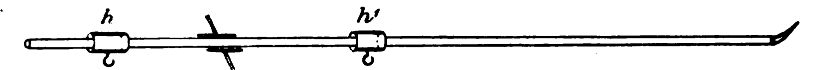


Fig. 122. Leichter zweiarmiger Schreibhebel.

das Warmblüter-) Herz bald zum Stillstand. Man nimmt deshalb RINGER-Lösung (s. S. 737) oder defibriniertes Blut, bezw. Blut und RINGER-Lösung im Verhältnis von 1 : 2 gemischt. Will man ein Pharmakon auf das Herz einwirken lassen, so träufelt man es entweder von außen auf das Herz auf, bezw. bringt das Herz in ein Bad mit der Lösung des Stoffes — oder man führt das Pharmakon dem Herzinnern zu. Zu dem Zweck entleert man die Glasröhre (s. oben) ihres Inhaltes und füllt statt dessen die mit dem betreffenden Stoffe versehene gleiche Lösung (bis zu genau der gleichen Höhe) ein. Zur bequemeren Entleerung und Füllung des kleinen Apparates kann man unten an der Biegung der zur Kanüle sich verjüngenden Glasröhre ein kurzes Glasrohr anschmelzen, das einen kurzen Kautschukschlauch trägt, der durch eine Klemme oder ein Stück Glasstab verschlossen wird.

5. LUDWIG-COATSscher Apparat, KRONECKERs Herzmanometer, WILLIAMSscher Apparat. Das Herz des Frosches beginnt zu erlahmen (nach 1 Stunde oder länger), wenn ihm nicht neues Nährmaterial zugeführt wird. Weit rascher noch tritt das beim Herzen des Warmblüters ein, das fast unmittelbar nach dem Aufhören der Zirkulation in seiner Tätigkeit nachzulassen beginnt. Der linke Ventrikel hört nach wenigen Minuten bereits zu schlagen auf, während andere Herzteile (z. B. die Herzohren) noch durch 30 Min. (schwache, kraftlose) Zuckungen vollführen können. Man kann aber auch außerhalb des Körpers das Herz wieder

zum Schlagen bringen bezw. zum Weiterschlagen veranlassen, wenn man das Herz mit Blut oder einer anderen geeigneten Nährflüssigkeit durchströmt. Die Methode, das Herz des Frosches nach Herausnahme aus dem Körper durch künstliche, den normalen Verhältnissen möglichst angepaßte Durchströmung funktionsfähig zu erhalten, ist zuerst in dem LUDWIGschen Laboratorium ausgebildet worden.

Den **LUDWIG-COATSschen Apparat** zur manometrischen Registrierung der Tätigkeit des isolierten Froschherzens zeigt Fig. 123 *). *A* ist der Behälter für die Nährlösung, *B* ist ein Hahn, um den Zufluß zum Herzen zu regulieren; *C* ein Stück Kautschukschlauch, um *A* mit *B* zu verbinden. *D* ist eine Kanüle von Glas in der Vena cava inferior, *D'* eine andere in der Aorta. *E* ist ein Hg-Manometer, *F* ein Stück Gummirohr mit einem Quetschhahn, um Nährlösung austreten zu lassen (bei der Füllung etc.); *F* ist ein Schreiber (aus Glas); *I* ist ein Glasstab, der durch den Ösophagus *K* geht und durch eine Klammer *L* festgehalten wird.

Fig. 123. LUDWIG-COATS' Froschherzapparat.

Im allgemeinen ist das Froschherzmanometer in etwas veränderter Form zur Anwendung gekommen, nämlich entweder als „KRONECKERsches Herzmanometer“ oder als „WILLIAMSscher Apparat“.

*) Vgl. COATS, Wie ändern sich durch die Erregung des N. vagus die Arbeit und die inneren Reize des Herzens? Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig 1869, Math.-physik. Klasse, S. 360.

Das KRONECKERsche Herzmanometer zeigt Fig. 124*). Zwei Büretten, b^1 und b^2, sind mit den zu verwendenden, im gegebenen Falle miteinander zu vertauschenden Speisungsflüssigkeiten gefüllt. Sie sind beide mit Korken verschlossen, durch die lange, enge Glasröhren durchgesteckt sind. Dadurch wirken sie als MARIOTTEsche Flaschen: als Druckhöhe kommt, ob die Bürette bis oben gefüllt oder zur Hälfte und noch mehr entleert sein mag, immer nur dasjenige Niveau in Betracht, in welchem das untere Ende des eingeführten Glasrohres sich befindet. Diese Büretten stehen durch die Vermittlung des Dreiweghahnes h^1 mit dem einen Schenkel der in das Herz eingebundenen doppelläufigen Perfusionskanüle von KRONECKER in Verbindung. Die Konstruktion derselben zeigt Fig. 125. Die Perfusionskanüle ist aus Neusilber verfertigt; der Schenkel *z* führt die Speisungsflüssigkeit zu, der Schenkel *a* sie ab; der gemeinschaftliche Schenkel besitzt eine Scheidewand in seinem Innern, die einen weiteren, mit *a* verbundenen, und einen engeren, in *z* sich fortsetzenden Raum enthält. Das Ende der Kanüle wird durh den ange-

Fig. 124.

Fig. 125.



Fig. 124. KRONECKERS Froschherzmanometer.
Fig. 125. KRONECKERS Perfusionskanüle.

schnittenen Venensinus in den Ventrikel eingeführt. Über den oberen der beiden Ringe legt man die die Vorhöfe und die Aorten umfassende Ligatur. Will man allein die Herzspitze (die unteren zwei Drittel des Froschherzventrikels) benutzen, so bindet man einen zweiten Faden im entsprechenden Bereich der Herzkammer über dem unteren Ringe fest. Durch *z* strömt nun je nach der Hahnstellung die in der einen oder in

*) Vgl. LANGENDORFF, Physiologische Graphik, Leipzig und Wien 1891, S. 170ff.

der anderen Bürette enthaltene Flüssigkeit in das Herz ein. Dieser Abwechslung dienen drei der Hahnansätze; der vierte, mit einem durch die Klemme *k* verschließbaren Schlauchstück versehen, kann zum Ablassen des Büretteninhaltes benutzt werden. Der zweite Schenkel *a* der Doppelwegkanüle ist mit dem kleinen, mit Hg gefüllten Manometer *m* verbunden. Das zu diesem führende Glasrohr steht aber anderseits unter Einschaltung des Hahnes h^2 mit dem nach unten abgebogenen Abflußrohr *a* in Verbindung, sodaß, wenn h^2 offen ist, die Perfusionsflüssigkeit einfach das Herz durchströmt, ohne auf das Manometer zu wirken. Ein unter den Abfluß gebrachtes Gefäß g^1 fängt die abströmende Flüssigkeit auf. Erst wenn h^2 geschlossen, und durch passende Drehung von h^1 auch die Kommunikation der Herzkammer mit der Bürette abgeschlossen ist, wirken die Herzpulse auf das Quecksilber des Manometerrohres ein und setzen den Schwimmer *s* in Bewegung. Derselbe besteht aus einem unten mit einer kleinen Kugel versehenen, oben in zweckentsprechender Weise abgebogenen Glasfaden, der durch eine bei *f* befindliche Führung an seitlichen Schwankungen verhindert wird. Hat man die Doppelwegkanüle durch passende Einstellung des Hahnes h^1 und unter Öffnung des Ausflußhahnes h^2 mit einer der beiden Büretten verbunden, so füllt sich bald das ganze System, soweit es bis dahin Luft enthielt, mit der Speisungsflüssigkeit an; wenn man dann die beiden Hähne schließt, beginnt das Quecksilber zu pulsieren und der Schwimmer zu zeichnen. — Das Herz versenkt man am besten in das verstellbare Gefäß g^2, welches in ein U-förmiges, enges Rohr ausläuft. Das Gefäß füllt man mit einer kleinen Menge Quecksilber, darüber schichtet man physiologische Kochsalzlösung oder Serum oder ähnliches. Zur Speisung des Herzens benutzt man am besten defibriniertes Kaninchen-, Ochsen- oder Hundeblut, das man im Verhältnis von 1 : 2—4 mit physiologischer Kochsalzlösung oder RINGER-Lösung verdünnt. Da man die Druckhöhe in den speisenden Gefäßen (durch Hebung oder Senkung der in den Büretten befindlichen Glasröhren) beliebig verändern kann, so hat man es in der Hand, das Herz bei geringerer oder stärkerer Füllung arbeiten zu lassen und den Einfluß der Belastung auf die Leistungen des Herzmuskels zu untersuchen.

Mit dem KRONECKERschen Froschherzmanometer kann man immer nur vorübergehend, periodenweise, die Tätigkeit des Froschherzens aufschreiben. Die Pharmakologen gebrauchen daher lieber den **WILLIAMSschen Apparat**, der es gestattet, die Tätigkeit des Herzens in ununterbrochener Folge, insbesondere auch die Änderungen dieser Tätigkeit unmittelbar nach bezw. während des Einströmens einer Giftlösung zu registrieren. Den WILLIAMSschen Apparat in seiner einfachsten Form gibt Fig. 126 wieder. Eine MARIOTTEsche Flasche *f*, die mit Blutmischung oder RINGER-Lösung gefüllt und in passender Höhe aufgestellt ist, läßt ihren Inhalt dem Herzen *h* zufließen. Durch die eine Aorta ist in die Herzkammer die WILLIAMSsche Doppelwegkanüle *k* eingeführt. Dieselbe unterscheidet sich von der Perfusionskanüle KRONECKERS dadurch, daß gleichsam auf das Ende der letzteren ein kurzes weites Ansatzstück mit einfachem Lumen, das in einen dünnen, gerieften (zweckmäßig etwas gebogenen) Ansatz übergeht, aufgesteckt ist (s. Fig. 127). Das geriefte Endstück führt man von der einen Aorta aus bis zum Ventrikel vor und bindet es fest; dann schiebt man den oberen hülsenartigen Teil über das Ende der doppelläufigen Kanüle, worauf er von selbst fest sitzen bleibt. Die queren Fortsätze des Ansatzstückes dienen zur besseren

Handhabung. Das Ansatzstück muß vor der Einführung in die Aorta mit Flüssigkeit gefüllt werden, sodaß keine Luftblase in ihm stecken bleibt, die sonst kaum zu entfernen ist und eventuell das Resultat des Versuches illusorisch machen kann. Ein Nachteil der WILLIAMSschen Kanüle gegenüber der KRONECKERschen besteht darin, daß bei ihr die Durchströmungsflüssigkeit nicht unmittelbar in die Herzhöhle gelangt. Ein der Durchströmungsflüssigkeit zugesetzter Stoff kann also nicht direkt,

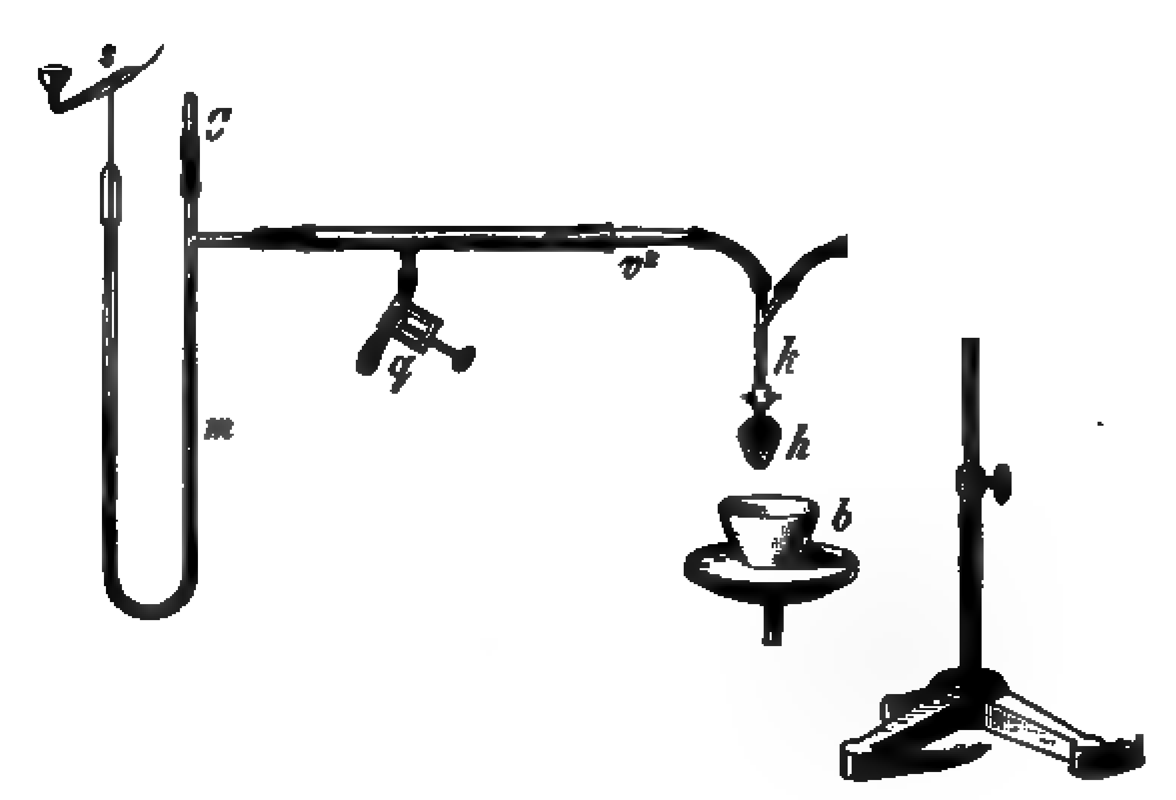


Fig. 126. WILLIAMSscher Apparat.

sondern nur durch Diffusion bezw. durch die Herzbewegung selbst aus der Ansatzhülse durch den langen dünnen Kanülenteil in das Herz gelangen. Anderseits ist es natürlich nicht möglich, in die enge Aorta die dickere, zweiteilige Perfusionskanüle selbst einzuführen. — Die Venen des Herzens werden abgebunden; eventuell wird, wenn man nur die Herzspitze benutzen will, das Herz unterhalb der Atrioventrikularfurche auf der Kanüle festgebunden, wodurch man aber häufig einen langwährenden, oft sogar dauernden Herzstillstand erhält. — Die von den beiden Ästen der Perfusionskanüle ausgehenden Röhren führen über zwei Ventile, v^1 und v^2, die eine zu der Flasche mit der Durchströmungsflüssigkeit, die andere zum Abflußrohr und zum Manometer. Fig. 128 stellt eines der Ventile in natürlicher Größe dar. Es besteht aus zwei ineinander gesteckten (durch einen Schliff festgehaltenen) Glasröhren r^1 und r^2. Das Rohr r^1 ist an seinem einen Ende, bei e, geschlossen. Nahe an diesem Ende befindet sich in ihm ein Längsschlitz s; über diesen ist eine dünne „Goldschlägermembran“ (präpariertes, getrocknetes, gefäßfreies Mesenterium

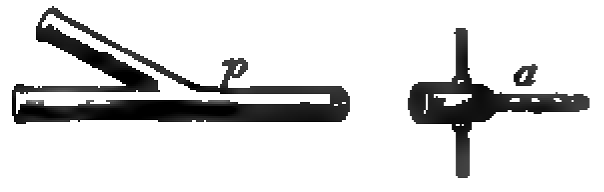


Fig. 127. WILLIAMS' Doppelwegkanüle.

vom Schaf) gelegt und durch Ligaturen oder auch kleine, feste Gummiringe befestigt. Eine in der Richtung der Pfeile strömende Flüssigkeit (die in r^1 eintritt, durch r^2 austritt) findet kein Hindernis: sie kann durch den Spalt unter der Goldschlägermembran hindurch entweichen. Ein Rückstrom ist aber unmöglich, weil sich dann die Membran *m* fest an das Rohr anlegt und den Schlitz verschließt. Sind die beiden Ventile in der in Fig. 126 angedeuteten Weise in den künstlichen Kreislauf eingeschaltet, so strömt durch das eine, v^1, die Speisungsflüssigkeit während der Diastole aus der Vorratsflasche dem Herzen zu; durch das andere, v^2, gelangt die durch die Systole ausgetriebene Blutmasse zu dem mit dem Quetschhahn *q* versehenen Ausflußrohr und wirkt, falls das Glasstöpselchen *g* den einen Schenkel des U-förmigen Manometers *m* verschließt, auf das Quecksilber. Auf diesem ruht ein mit der Schreibfeder *s* verbundener Schwimmer, der durch eine durchbohrte, dem Manometerrohr aufgesetzte Hülse vertikal geführt wird. Das Manometer wird natürlich nur dann Ausschläge machen, wenn man das Herz gegen Widerstände arbeiten läßt; man muß also die Ausflußöffnung mittels des Quetschhahnes *q* mehr oder weniger verengern. Wenn man die Abflußwiderstände konstant erhält, also dem Quetschhahn *q* eine bestimmte, unveränderte Einstellung gibt, so können Änderungen der Pulsgröße nur durch Änderungen der Herzkraft zustande kommen, und man kann die letztere



Fig. 128. WILLIAMSsches Ventil.

durch die Höhe der Pulse messen. Man kann auch die aus dem Quetschhahn ausfließende Flüssigkeitsmenge in einem Meßzylinder auffangen und aus der in der Zeiteinheit bezw. bei dem einzelnen Herzschlag ausgeworfenen Flüssigkeitsmenge die Herzleistung beurteilen. Wenn man den Quetschhahn *q* ganz verschließt, so wirkt die Vorrichtung als Maximummanometer. Die Systolen treiben alsdann die Quecksilbersäule sukzessive bis zu einer gewissen Höhe, die nicht weiter überschritten werden kann. Sie ist ein Maß für den maximalen Druck, der von dem sich zusammenziehenden Herzmuskel noch überwunden werden kann, gibt also die „absolute Kraft“ des Herzens wieder. — Die Höhe des Blutes im Reservoir, welche den venösen Druck repräsentiert, ist selbstverständlich von großem Einfluß auf die Tätigkeit des Herzens (s. weiter unten); bei WILLIAMS' Versuchen betrug dieselbe in der Regel 10 cm über dem Herzen*). (Durch Umwandlung der Reservoirflasche in eine MARIOTTEsche Flasche kann man den Druck leicht konstant erhalten.)

Mittels des WILLIAMSschen Apparates sind eine große Anzahl Untersuchungen vorgenommen worden, wobei derselbe vielfache Änderungen und Verbesserungen erfahren hat. PERLES**) hat die WILLIAMSschen Membranventile durch sehr zweckmäßig konstruierte Glasventile ersetzt (s. Fig. 129). Jedes Ventil besteht aus zwei Glasröhren, welche an einem

*) WILLIAMS, Über die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinwirkung. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 13, S. 1.

**) PERLES, Beiträge zur Wirkung des Solanins und Solanidins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 26, S. 94.

Ende aufeinander geschliffen, am anderen verjüngt sind, zusammengesteckt also wie eine Pipette aussehen. An je einer Verjüngungsstelle ist ein kleiner, hohler Glaskegel genau eingeschliffen. Dieser ist beim Einflußventil luftleer und schwimmt (oben abschließend) in der Flüssigkeit; beim Ausflußventil wird er mit so viel Quecksilber gefüllt, daß er gerade um etwas schwerer ist als die Blutmischung und in dieser (unten abschließend) untersinkt. Die Ventile werden mit vertikal gestellter Längsachse parallel nebeneinander befestigt. Ist nach Einschaltung derselben der ganze Apparat luftfrei gefüllt, was sehr leicht gelingt, so funktioniert derselbe völlig zufriedenstellend. Die Ventile sprechen leicht an und schließen gegen

Fig. 129.

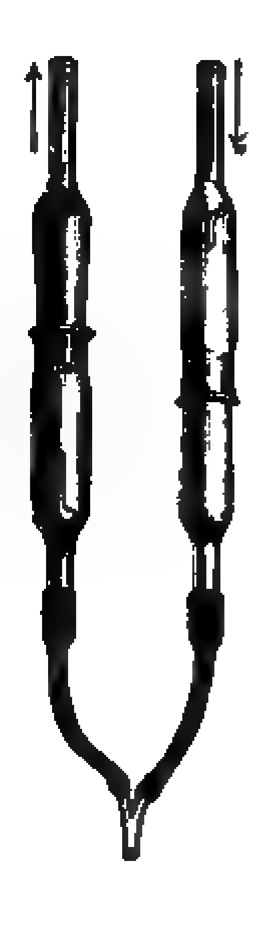


Fig 130.

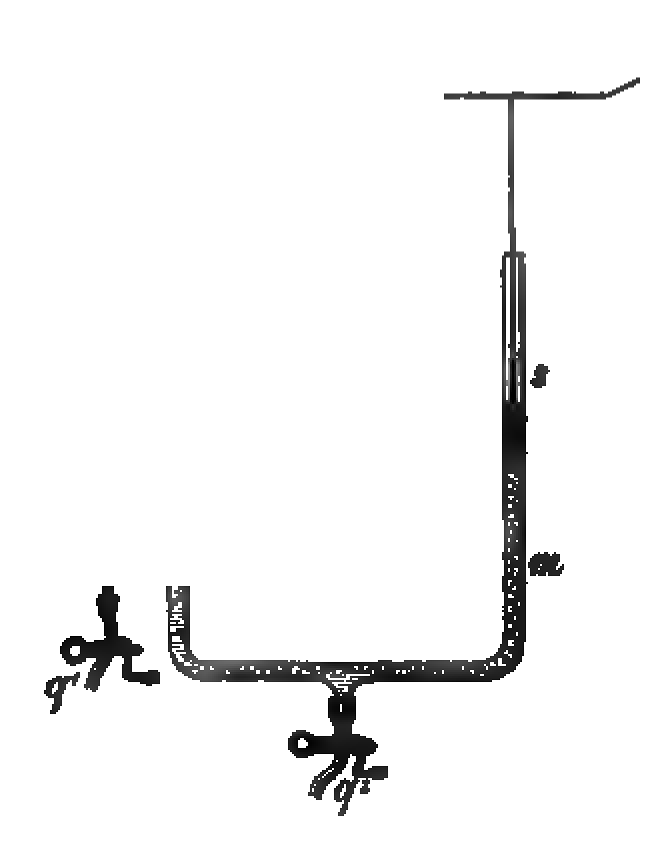


Fig 129. Perles' Glasventile.

Fig. 130. Verfahren von Fick und Blasius zur Aufzeichnung der Volumschwankungen des künstlich durchströmten Froschherzens.

die durch das Froschherz erzeugten Druckdifferenzen vollständig ab. Befestigung und Reinigung der Ventile macht keine Schwierigkeiten, und, da sie ganz aus Glas bestehen, sind sie im Gegensatz zu den Membranventilen unveränderlich.

Mit dem Williamsschen Apparat läßt sich leicht eine einfache Vorrichtung verbinden, mittels deren man die **Volumänderungen des Herzens** aufzeichnen kann. Das Gläschen *k* (s. Fig. 130) stellt einen kleinen (mit physiologischer Kochsalzlösung, Blutserum etc gefüllten) Plethysmographen dar, in den das an der Williamsschen Kanüle etc. hängende Herz eintaucht. Auf die Öffnung des Gläschens paßt ein genau abschließender Kork, durch dessen Mitte der doppelläufige Teil der Perfusionskanüle luftdicht durch-

gesteckt ist. An das Ende der Perfusionsröhre wird der hülsenförmige Ansatz mit dem auf die Kanüle aufgebundenen Herzen aufgesteckt, und dann die bis oben gefüllte Glasröhre *k* unter Vermeidung von Luftblasen an dem Kork befestigt. (Zur Vermeidung der Luftblasen, wie zur bequemen Füllung führt man zweckmäßig durch den Kork noch ein zweites, kurzes, oben rechtwinklig umgebogenes Glasröhrchen, das mit einem kurzen Kautschukröhrchen verbunden ist, durch das man saugt, und das man nach Füllung des Apparates bezw. Entfernung der Luftblasen mit einer kleinen Klemme verschließt). Das Glasrohr *k* verjüngt sich in ein U-förmig umgebogenes Glasröhrchen; in dem senkrecht nach oben steigenden Teile desselben läßt man die Flüssigkeit bis etwa zur halben Höhe steigen und setzt dann einen leichten Glasschwimmer auf, der mit einer schreibenden Glasnadel verbunden ist. — Man kann auch den registrierenden Teil des Apparates von dem eigentlichen Plethysmographen trennen. In diesem Falle erhält der letztere die nebenstehende Form (s. Fig. 131): Die Flüssigkeit geht bis zur Mitte des der engen aufsteigenden Glasröhre angeblasenen Kugel *k*: von *e* aus geht ein Kautschukschlauch zu einer feinen MAREYschen Kapsel, die die Volumschwankungen durch Luftübertragung an einer rotierenden Trommel aufschreibt. Wenn bei den Herzbewegungen die Flüssigkeit in dem offenen Arm des Plethysmographen auf und nieder steigt, so wird natürlich auf die äußere Oberfläche des Herzens ein wechselnder Druck ausgeübt. Um diesen Fehler zu verringern, ist die Kugel *k* angebracht, innerhalb deren die Niveauverschiebungen sehr viel geringer sind als in einer engen Röhre. Ganz vermeiden kann man den Fehler, wenn man den offenen Arm des Plethysmographen horizontal gestaltet. Man kann dann einen Millimetermaßstab an ihm anbringen, an dem man die Verschiebungen des wagerechten Flüssigkeitzylinders abliest*). Da man den Voluminhalt des wagerechten Glasröhrchens durch Auskalibrieren erfahren kann, so erhält man hierdurch absolute Zahlen für die Volumänderungen des Herzens. Man kann auch das offene Ende des horizontalen Glasrohres mit einer empfindlichen MAREYschen Kapsel oder einem anderen Volumschreiber, z. B. mit einem kleinen Pistonrekorder, verbinden. — DRESER hat als Herzplethysmographen auch eine mit 0,6 % NaCl-Lösung gefüllte Glaskapsel benutzt, an die aber nicht mehr das Skalarohr, sondern ein dickwandiger Gummischlauch angesetzt war, der zu einem kleinen, metallenen Tubus mit etwas ausgeweitetem freien Ende führte, über das eine ganz dünne Kautschukmembran, lose gespannt, jedoch ohne Falten, aufgebunden war. Dieses ganze System war unter Vermeidung von Luftblasen mit Flüssigkeit gefüllt; es mußte daher jede Volumschwankung des Herzens sich an der dünnen (keinen nennenswerten Widerstand bietenden) Kautschukmembran als Ausbuchtung bezw. Einbuchtung manifestieren. Durch ein kleines, im Zentrum auf die Membran aufgekittetes Zäpfchen wurden ihre Bewegungen einem Schreibhebel mitgeteilt, welcher sie in vergrößerter Gestalt und in ihrem genauen zeitlichen Verlaufe auf einer Kymographiontrommel registrierte.

Fig. 131. Herzplethysmograph.

*) DRESER, Über Herzarbeit und Herzgifte. Arch. f. exper Pharmakol., Bd. 24, S. 227.

Bei dem WILLIAMSschen Verfahren kann man, wie erwähnt, die Durchströmungsflüssigkeit (am besten in einer MARIOTTEschen Flasche) in verschiedenem Niveau über dem Herzen einstellen, d. h. man kann die auf das Herzinnere wirkende Belastung verschieden gestalten. Man kann anderseits an das Ventilrohr v^2 des WILLIAMSschen Apparates anstatt des Hg-Manometers einen längeren Kautschukschlauch mit einer U-förmig gebogenen Glasröhre an seinem Ende anschließen und die Ausflußmündung der letzteren verschieden hoch über dem Herzen einstellen. Die Arbeitsleistung des Herzens ist einmal von der Höhe der Belastung (der Herzfüllung) abhängig, zweitens aber von der Höhe der Ausflußöffnung über dem Herzen oder vielmehr über dem Druckniveau der ernährenden Flüssigkeit in der MARIOTTEschen Flasche; denn da die Röhrenleitungen durch das Herz und die Ventile hindurch kommunizieren, muß sich das Niveau in dem Ausflußrohr bei stillstehendem Herzen in die Höhe des Niveaus der Nährflüssigkeit einstellen; durch die Systole des Herzens wird es von da ab in die Höhe getrieben. Die Herzarbeit ist $= p \cdot h$. In unserem Falle ist p das Gewicht der in der Zeiteinheit aus dem Ausflußrohr ausgetriebenen Flüssigkeitsmenge, h = der Höhendifferenz zwischen Ausflußöffnung und Niveau der Nährflüssigkeit. Ist $h = 0$, so ist natürlich $p \cdot h = 0$. Mit steigendem h steigt das Produkt $p \cdot h$, um von einem gewissen Betrag von h an wieder abzunehmen. Die Ausflußmenge (also auch die Herzarbeit) ist aber, wie erwähnt, auch von der Belastung abhängig. DRESER fand folgende Werte für die Auswurfmenge von je 10 Herzpulsen, wenn er Nährflüssigkeit und Ausflußöffnung in verschiedener Höhe über dem Herzen (beide gleich hoch) einstellte*):

P_{10}, wenn beide 10 cm über dem Herzen befindlich	= 0,795 g Blut		
P_{10} „ „ 20 „ „ „ „ „	= 1,397 „ „		
P_{10} „ „ 30 „ „ „ „ „	= 1,566 „ „	= Optimum	
P_{10} „ „ 40 „ „ „ „ „	= 1,186 „ „		
P_{10} „ „ 50 „ „ „ „ „	= 0,825 „ „		

Für die Arbeit des isolierten Froschherzens ist also nach DRESER die optimale Belastung im Mittel = 20—30 cm. Um diese optimale Belastung ausfindig zu machen, hat man nur das Niveau der Nährlösung so lange auf- und abwärts zu verschieben, bis man die Stelle gefunden hat, wo jeder Puls das größtmögliche Blutvolumen liefert.

h ist nach unseren Ausführungen die Höhendifferenz zwischen Ausflußöffnung und Niveau der Nährflüssigkeit. h wirkt wegen des Vorhandenseins des Ventiles v^2 auf das Herz erst im Moment der Ventilöffnung; h wirkt also als „Überlastung“. Außer dem Vorteil des Überlastungsverfahrens ist für das Herz noch der weitere Umstand günstig, daß es unter stetiger „Entlastung“ arbeitet. Wie FICK gezeigt hat, ist die Ausnutzung der Muskelkraft dann am günstigsten, wenn die Last (bezw. ihr Moment an einem Winkelhebel) während des Hubes abnimmt. Beim Herzen entfällt in unserem Falle ein Teil der gehobenen Last bereits während des Hebens in Tropfen der Ausflußöffnung.

Wenn bei optimaler Belastung h periodisch geändert wird, so nehmen nach DRESER, wenn die Überlastungen geradlinig steigen, die ausgeworfenen Blutmengen geradlinig ab. Das Produkt $p \cdot h$ ist an zwei Punkten = Null, zunächst natürlich, wenn $h = 0$ ist (s. oben), und dann in dem Moment, wo h so groß geworden ist, daß das Herz, gegen diese Druck-

*) DRESER, a. a. O., S. 224.

höhe ankämpfend, dieselbe eben nicht mehr zu überwinden vermag: es ist dies die „absolute Kraft des Herzens“ (nach DRESER für das Herz mittelgroßer Frösche = 60—70 cm H_2O). Die Lage des „Arbeitsoptimums“ (diejenige Höhe von h, bei der das Produkt p·h den maximalen Wert erreicht) fällt in die Mitte derjenigen Überlastungshöhe, welche die absolute Kraft angibt.

Bei den bisher geschilderten Methoden wird das Herz nicht auf dem natürlichen Wege von der Venenmündung zur Arterienmündung hin durchströmt, sondern es wird nur der Ventrikel (bezw. nur dessen untere zwei Drittel, die „Herzspitze“) zum Versuch benutzt. Die Methodik der Präparation des Herzens und der Einführung der Kanüle ist hierbei eine einfache und bequeme, aber es werden doch durch dieses Verfahren recht unphysiologische Verhältnisse geschaffen. DRESER hat als „optimale Belastung“ 20—30 cm Wasserhöhe angegeben. Das Herz bezw. der Ventrikel steht bei DRESERs Versuchsanordnung am Beginn der Systole unter diesem Druck. Das widerspricht aber durchaus den natürlichen Verhältnissen. Es ist bekannt, daß in dem Herzen des Frosches wie auch in dem Herzen der Säugetiere im linken Ventrikel im Moment des Beginns der Systole ein äußerst geringer, dem Werte Null sich nähernder Druck herrscht. Es muß also durch den obigen, für die Diastole ganz abnormen Druck gedehnt und damit geschädigt werden; daß tatsächlich eine solche Schädigung, und zwar in sehr bedeutendem Umfange, stattfindet, zeigt ein Vergleich der von DRESER erhaltenen Zahlen mit den von JAKOBJ bezw. von O. FRANK gewonnenen. Das WILLIAMS-DRESERsche Verfahren gibt also durchaus keine als Norm zu betrachtende Zahlen; man kann mit demselben nur qualitativ Giftwirkungen — durch Vergleichung der vor und nach der Einwirkung gewonnenen Werte — feststellen. Ein weiterer, bereits erwähnter Übelstand ist, daß bei dem Aufbinden des ganzen Herzens auf die Kanüle man sehr häufig hartnäckigen Stillstand — infolge Reizung der Hemmungsapparate — erhält. Es ist daher weitaus vorzuziehen und für exakte, quantitative Versuche allein anzuraten, das etwas mühsamere Verfahren zu wählen, in die Vena cava einerseits, in die Aorta anderseits Kanülen einzubinden, und das Herz in normaler Richtung, unter Erhaltung seiner Klappen und unter Schonung seiner nervösen und muskulären Apparate sowie unter Vermeidung von abnormem Druck, zu durchströmen. Apparate für diesen Zweck haben in hoher technischer Vollendung SANTESSON sowie JAKOBJ, in rationellster Weise aber O. FRANK dargestellt.

Nach der Methode SANTESSONs*) wird eine Kanüle in die eine Vena cava, eine andere in die eine Aorta eingeführt. Vorhöfe und Sinus werden bei der Präparation mit den hinteren Teilen des Thorax in Verbindung gelassen, wodurch — bei mäßigem Druck des zufließenden Stromes — Insuffizienz der Klappe vermieden werden kann**). Das Herz liegt in einem luftdicht abgeschlossenen Behälter und schreibt seine Volumschwankungen plethysmographisch auf; außerdem wird der Venen- und Arterienpuls

*) SANTESSON, Eine Methode für künstliche Zirkulation durch das isolierte Froschherz. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 11, No. 8.

**) Es ist in manchen Fällen für die Untersuchung des „isolierten“ Organes sehr zweckmäßig, das Herz im Körper (oder wenigstens im Thorax) zu belassen; es ist dort durch seine natürlichen Verbindungen gut fixiert, wodurch das Einführen von Kanülen erleichtert, Umknicken von Gefäßen oder Herzabteilungen vermieden wird. Es gilt dies für das Kaltblüterherz so gut wie für das Warmblüterherz.

(d. h. die Druckänderungen im arteriellen und im venösen Abschnitt) durch sehr empfindliche Tambours verzeichnet; die Stromgeschwindigkeit wird durch Messen der geförderten Blutmenge bestimmt.

Der Apparat JAKOBJs ist mit raffiniertestem technischen Geschick aufgebaut*).

In die linke Hohlvene wird — unter Unterbindung der anderen zum Herzen führenden Venen — eine Glaskanüle eingeführt; ebenso wird in die linke Aorta eine feine Glaskanüle eingeführt, und diese bis in den Bulbus arteriosus vorgeschoben; die andere Aorta wird unterbunden. Die beiden Kanülen sind mit Nährlösung gefüllt; sie werden, unter Vermeidung von Luftblasen, auf die auf einem Kork fixierten, mit kurzen Gummischläuchen versehenen Röhrchen, die der Zu- bezw. Ableitung der Nährlösung dienen, aufgesteckt. *a* führt mittels Gummischlauches zu zwei die Nährlösung (bezw. die Giftlösung) enthaltenden Reservoirs *R* (MARIOTTEsche Flaschen); in die Leitung sind drei Hähne eingeschaltet (siehe Fig. 132). Mit derjenigen Röhre, welche die vom Herzen ausgeworfene Nährflüssigkeit abführt, wird ein *T*-Rohr verbunden, das auf der einen Seite zu einem kleinen Hg-Manometer führt, auf dessen frei endendem

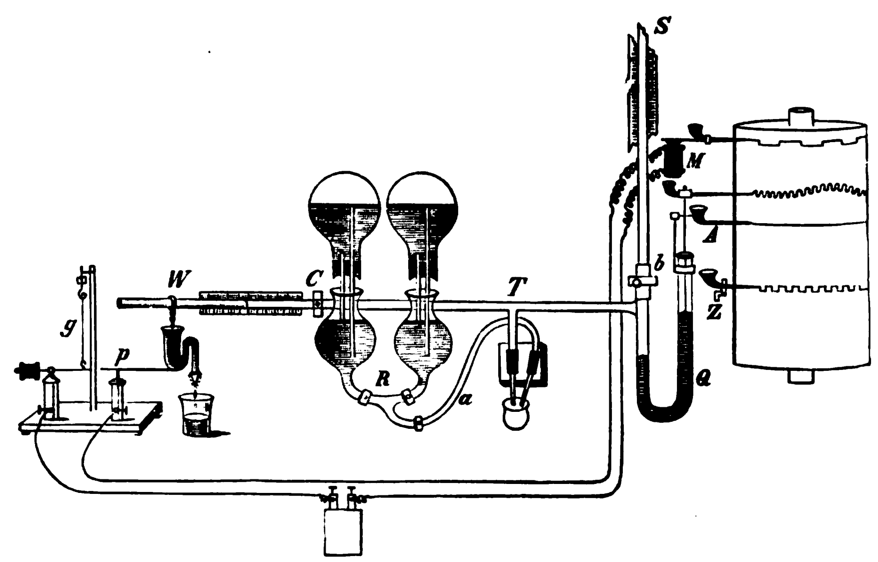


Fig. 132. JAKOBJs Apparat zur Registrierung der Tätigkeit des künstlich durchströmten isolierten Froschherzens.

Zuflußschenkel ein Steigrohr *S* aufgesetzt ist; auf der anderen Seite ist das *T*-Rohr mit einer geraden Glasröhre *W* verbunden, in welcher ein das Lumen derselben gerade ausfüllender Glasstab eingeschoben wird, der nur einen feinen, zylindrischen Kapillarspalt zwischen sich und der Röhre übrig läßt, sodaß er noch eben in derselben aus- und eingeschoben werden kann. Ein am freien Ende dieser Röhre um den Glasstab geschlungener, feuchter Wollfaden gestattet der durch den Kapillarspalt austretenden Flüssigkeit, gleichmäßig abzutropfen. Diese Röhre ist horizontal, einige Millimeter höher als das Niveau der Nährflüssigkeit in *R*, fixiert und das Manometer mit seinem Nullpunkt genau auf die gleiche Höhe mit jenem Niveau eingestellt. Bei dieser Art der Versuchsanordnung wird die vom Herzen ausgeworfene Flüssigkeit durch die Kapillarröhre ausfließen. Wird nun der Widerstand des Kapillarspaltes durch Einschieben des Glasstabes allmählich gesteigert, indem die Länge des Spaltes vergrößert wird, so erreicht man bald einen Punkt, bei welchem nur ein Teil der ausgeworfenen Flüssigkeit ausfließt, während der andere, zum Manometer strömend, die Steigröhre zu füllen beginnt und damit das Herz zwingt, gegen einen sich allmählich steigernden Druck anzuarbeiten. Dieser Druck kann mit Hilfe des Hg-Manometers *Q* auf dem

*) JACOBJ, Zur Physiologie des Herzens unter Berücksichtigung der Digitaliswirkung. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 44, S. 368.

Kymographion, neben einer Zeitmarkierung *Z*, registriert werden. Es lassen sich ferner durch entsprechende Verengerung des zur Steigröhre führenden Hahnes *b* auch die einzelnen Pulsschwankungen durch das Manometer zur Darstellung bringen.

Liegt das Flüssigkeitsniveau in dem Nährreservoir auch nur 10—20 mm über der Atrioventrikulargrenze des Herzens, so beginnt das Herz kräftig zu arbeiten, indem der Vorhof den ihm zugeflossenen Inhalt in den Ventrikel hinüberschafft, und dieser ihn in das Ableitungssystem entleert und in dem Steigrohr in die Höhe treibt. Man wählt die Druckhöhe je nach der Weite der in die Vene eingebundenen Kanüle so, daß die Füllung des Vorhofes möglichst genau wie im Tiere selbst verläuft, sodaß jedesmal in der Zeit der Diastole sich der Vorhof eben füllt, ohne daß eine Dehnung seiner Wand eintritt. Man wähle die in die Vene einzubindende Kanüle so weit wie möglich; je weiter die Kanüle, desto geringer kann der Druck sein.

Jakobj hat an lebenden großen Fröschen einerseits den Druck im Vorhof, anderseits den Druck in der einen Aorta bestimmt. Der Maximaldruck im rechten Vorhof (durch Einbindung einer feinen Kanüle in den Sinus venosus von einer Vene her gemessen) ist gegen das Ende der Vorhofsystole = 0,5—0,6 mm Hg. Der Druck, unter dem das Blut in den Ventrikel einströmt, ist also außerordentlich gering. Die Versuchsbedingungen Jacobjs (Druckhöhe 10—20 mm H_2O) kommen somit den natürlichen Verhältnissen unvergleichlich näher als die von Dreser (Druckhöhe 20 bis 30 cm H_2O). Der Druck in der Aorta des Frosches wurde von Jacobj in mehreren gelungenen Versuchen zu 40—50 mm Hg bestimmt (Volkmann hatte 25 mm Hg als Mitteldruck angegeben), eine recht beträchtliche Höhe, die der von Dreser nach seinem Verfahren bestimmten „absoluten Herzkraft" nahe bezw. gleich kommt.

Ließ nun Jacobj (bei einer Zuflußhöhe von 10—20 mm H_2O) das isolierte Herz arbeiten, so trieb der Ventrikel die Flüssigkeit in der Steigröhre auf 50—60 cm, ja bis auf 80 cm Wasserhöhe, während gleichzeitig aus dem Widerstandsrohre die Flüssigkeit in gleichmäßigem Tropfenfall abfloß. Durch Ausziehen des Glasstabes konnte nach einigem Probieren derjenige Punkt gefunden werden, bei welchem der Widerstand des Kapillarspaltes offenbar gerade dem des Gefäßsystems im Tiere entsprach, sodaß trotz beständigen Abfließens der vom Herzen ausgeworfenen Flüssigkeit der Druck sich auf der im Blutdruckversuch am Frosch gefundenen Höhe hielt. Indem das Herz gegen diesen Druck anarbeitete, warf es mit jeder Systole zwei bis drei Tropfen, mit 10 Pulsen also 1,0—1,5 g aus, was bei einer Hubhöhe von 50 cm H_2O einer Arbeitsleistung von 50—75 gcm entspricht (Dreser erhielt nur 10,95 gcm als maximale Arbeitsleistung bei „optimaler" Belastung).

Um die aus dem Widerstandsrohre abfließende Flüssigkeitsmenge messen bezw. die Werte graphisch registrieren zu können, stellte Jakobj folgende Einrichtung her:

Die von dem Wollfaden bei *W* abfließende Flüssigkeit wird in ein kleines Gefäß einfließen gelassen, welches in einen schwanenhalsförmigen Siphon ausläuft, sodaß, sobald sich dasselbe bis zur Höhe des Hebers gefüllt hat, es durch diesen plötzlich entleert wird. Dieses kleine Gefäß ist am Ende eines Hebels befestigt und durch ein verstellbares Gegengewicht nahezu äquilibriert. Gleichzeitig wird dieser Hebel durch den dünnen Gummifaden *g* getragen, sodaß er, wenn das Gefäß leer ist, etwas über die horizontale Lage gehoben wird, bei Füllung des Gefäßes aber nach einiger Zeit unter Dehnung des Gummifadens sich mit der Platinspitze *p* auf die mit einer kleinen Platinplatte belegten Stütze in horizontaler Stellung auflegt. Diese Stütze einerseits und der Hebel anderseits sind in den Stromkreis eines galvanischen Elementes eingeschaltet. Füllt sich das Meßgefäß, so wird in dem Moment des Niedersinkens des Hebels der Kontakt zwischen der Platinspitze *p* und dem Platinplättchen der Stütze geschlossen, um in dem Moment, wo die durch den Heber bewirkte Entleerung des Gefäßes eintritt, unter Aufschnellen des Hebels wieder unterbrochen zu werden. Ein in den gleichen Stromkreis eingeschalteter kleiner Markiermagnet *M* registriert den Schluß und die Öffnung des Stromes über der Blutdruck- und Zeitkurve auf dem Kymographion, sodaß hierdurch auch die Menge der in der Zeiteinheit abgeflossenen Flüssigkeit in jedem Augenblick genau neben dem Blutdruck und der Pulszahl bestimmt werden kann. — Wenn die Flüssigkeit in Tropfen in das kleine Meßgefäß fiel, kam es vor, daß die Werte für die einzelnen Entleerungen erheblich differierten, was seinen Grund hauptsächlich in der Bildung von Blasen im Ausflußrohre hatte, welche den Abfluß aus dem Heber durch ihren Widerstand ungleich machten. Dieser Fehler konnte leicht dadurch vermieden werden, daß man den die Flüssigkeit einleitenden Wollfaden die Wand des Gefäßes gerade berühren ließ und die untere Biegung des Gefäßes so geräumig machte, daß beim schnellen Abfließen der Flüssigkeit der untere Teil des Gefäßes so weit geleert war, daß die neu zuströmende Flüssigkeit das Heberrohr nicht sogleich wieder abschließen, und es somit zur Bildung einer Blase in demselben nicht kommen konnte. Eine weitere Störung in der Gleichmäßigkeit wurde gelegentlich dadurch bedingt, daß am Ende des Ausflußrohres ein

Tropfen hängen blieb, welcher, den Luftraum desselben abschließend, einen Widerstand bildete, der das regelmäßige Steigen der Flüssigkeit im Heberröhrchen hinderte und hierdurch die Ausheberung verzögerte, sodaß das der Marke entsprechende Volumen zu groß wurde. Auch dieser Fehler ließ sich durch Anbringung eines in die zwei Ecken des ausgebuchteten Endes des Hebers mit etwas Siegellack befestigten Wollfadens, welcher, unten zusammengedreht, einen Winkel gegen die Öffnung bildete, vermeiden, da so der letzte Tropfen angesaugt und zum schnellen Abfließen gebracht wurde.

Jakobj hat schließlich die Volumschwankungen des Ventrikels aufgezeichnet. Einen Plethysmographen, wie auf S. 832 geschildert, konnte er nicht gut benutzen, da ja in demselben Vorhof und Ventrikel gleichzeitig eingeschlossen wären; da nun immer eine Vorhofsystole mit einer Ventrikeldiastole (und umgekehrt) zusammenfällt, würde eine komplizierte Kurve entstehen, aus der sich die Volumveränderung des Ventrikels nicht herauslesen ließe. Jakobj hat daher folgenden, allerdings etwas heiklen Apparat konstruiert:

Das Herz wird bis zu seiner Atrioventrikulargrenze in Flüssigkeit eingetaucht, welche sich in einem aus dem Ende eines engen Reagierzylinders hergestellten kleinen Napfe befindet. Dieser Napf ist, um das Herz frei beweglich in denselben eintauchen zu können, an der unteren schmalen Seite eines aus Aluminiumdraht gefertigten kleinen Rahmens R eingefügt (siehe Fig. 133). Dieser Rahmen hängt an einem feinen Gummifaden von entsprechender Stärke und Länge an einem Stativ von ungefähr 50 cm Höhe. Am unteren Ende des kleinen Napfes befindet sich ein Häkchen, das an einem kurzen Seidenfaden den durch ein Gegengewicht äquilibrierten Hebel H aus leichtem Rohr trägt, an dessen freiem Ende eine Fühlhebelfeder angebracht ist, welche die Bewegungen auf die berußte Trommel eines Kymographions schreibt. Wird nun das Herz in den kleinen Napf in der angegebenen Weise bis zur Atrioventrikulargrenze eingetaucht, so wird es eine gewisse, dem eingetauchten Volumen entsprechende Menge Flüssigkeit verdrängen und hierdurch das Gewicht des Napfes entsprechend dem Gewicht des verdrängten Volumens Wasser vergrößern, sodaß infolgedessen eine Dehnung des Gummifadens und damit eine Senkung des Schreibhebels eintritt, welche wieder proportional dem Volumen des eingetauchten Ventrikels sein wird. Beginnt das Herz sich zu kontrahieren, d. h. sein Volumen zu verkleinern, so wird ebenfalls, entsprechend der Volumverminderung, die Menge der vom Herzen verdrängten Flüssigkeit in dem kleinen Napf vermindert, und die entsprechende Gewichtsabnahme durch den sich verkürzenden Gummifaden mit dem Schreibhebel auf die Trommel aufgezeichnet. Da bei der Volumzunahme des Ventrikels die Flüssigkeit in dem kleinen Napfe steigt, gleichzeitig aber infolge der Elastizität des Gummifadens sich der bewegliche Napf entsprechend dem vermehrten Gewicht senkt, so ist es möglich, durch geeignete Wahl der Weite des Napfes und der Elastizität des Gummifadens diese beiden Faktoren so gegeneinander abzupassen, daß sich bei der Diastole der Napf gerade so viel senkt, als die Flüssigkeit durch die Volumänderung in demselben steigt; in diesem Falle werden beide Bewegungen sich kompensieren, und es wird das Niveau der Flüssigkeit trotz der Volumveränderungen des Ventrikels annähernd auf der Atrioventrikulargrenze stehen bleiben, sodaß nur immer gerade der Ventrikel eintaucht und nur seine Volumänderungen zur Aufzeichnung durch den Hebel gelangen. Durch eine vorhergehende Eichung des Apparates ist man dann imstande, die graphisch dargestellten Volumkurven in Kubikmillimeter-Werten zahlenmäßig auszudrücken.

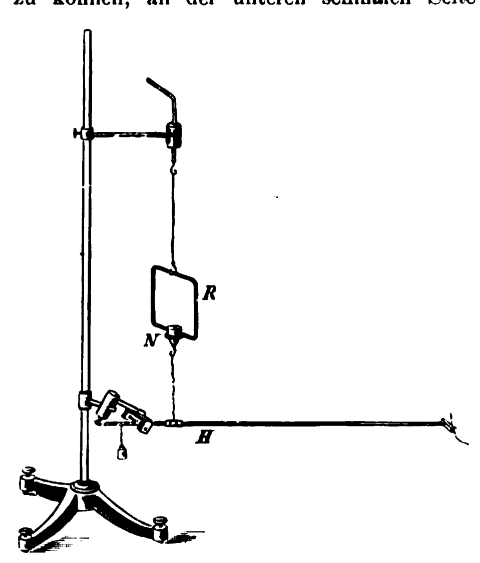


Fig. 133. Pulsvolumeter nach Jacobj.

Ich habe die Jakobjsche Versuchsanordnung ausführlich beschrieben, weil Jakobj mit seinem Verfahren gezeigt hat, wie man schwierigere

Aufgaben der graphischen Methodik in sinnreicher und eleganter Weise lösen kann. Zudem sind gewisse Teile des JAKOBJschen Apparates, insbesondere die graphische Registrierung der Abflußmenge der vom Herzen umgetriebenen Flüssigkeit, auch für andere Zwecke (Bestimmung der Ausflußmenge aus Gefäßen) sehr brauchbar.

6. Methode von O. FRANK. Die ideale Methode zur Untersuchung des isolierten Froschherzens ist die Methode von O. FRANK*). Sie ist wegen der Bedeutung der mit ihr erhaltenen Resultate bereits im „Allgemeinen Teil“ (S. 670 f.) geschildert worden. In einer späteren Mitteilung**) fügt O. FRANK eine Anzahl technischer Angaben hinzu, die hier mitgeteilt werden sollen***).

„Im wesentlichen gebrauche ich zwei Anordnungen, je nachdem ich die Kammer (oder den Vorhof) allein oder das ganze Herz untersuchen will. Der Hauptteil des Apparates ist im ersten Falle ein Doppelrohr mit angeschliffener Kanüle, die in die Kammer oder den Vorhof eingeführt wird, ähnlich wie bei dem WILLIAMSschen Apparat (die Kanüle ist jedoch weiter als bei diesem). An die beiden Arme des Doppelrohrs sind Seitenröhren angesetzt, von denen die eine frei mit dem Arm in Verbindung steht, während die andere durch einen *T*-Hahn je nach Bedürfnis von ihm abgeschlossen oder mit ihm verbunden werden kann. Sie dienen zur Einschaltung der Apparate, mit denen die isometrischen oder isotonischen Kurven bestimmt werden (siehe unten). An die Arme, von denen der eine durch den *T*-Hahn, der andere durch einen gewöhnlichen Hahn absperrbar ist, werden zwei Ventile angesteckt. Die Perfusionskanüle ist wasserdicht in den Hartgummideckel einer Glaskapsel eingesetzt, an der sich zwei Seitenröhren befinden.

Hat man das ganze Herz, den Vorhof und den Ventrikel, zu beobachten, so benutzt man einen anderen Apparat, bei dem gesonderte Röhren, deren Entfernung voneinander je nach der Größe des Herzens verändert werden kann, zu Kanülen für beide Herzabteilungen leiten (siehe Fig. 105, S. 670). Die eine Kanüle führt in eine Vena cava superior und ist rechtwinklig gebogen, die andere führt in die Kammer. Beide können durch Hähne (*I* und *II* der Figur) abgesperrt werden. Unterhalb des Hahns befindet sich an der Vorhofröhre ein Seitenrohr, das zur Verbindung des Vorhofs mit einem druckmessenden Apparat dient, an ähnlicher Stelle an der Ventrikelröhre ein zu gleichem Zweck dienendes, während an dem Hahn — einem *T*-Hahn — hier ein zweites Rohr aufgesetzt ist. Auf die Ventrikelröhre wird ein Ventil angesteckt. Die beiden Röhren können wasserdicht in den Hartkautschukdeckel einer Glaskapsel eingefügt werden.

Die Kurvenscharen der isometrischen und isotonischen Zuckungen (siehe „Allg. Teil“, S. 671 ff.) erhält man mit den nötigen Aufzeichnungsapparaten (Gummimanometer etc. — siehe weiter unten) auf folgende Weise: Zunächst ist an das offene Seitenrohr der Ventrikelröhre ein Gummimanometer mit kleiner Membranfläche und an den Seitenweg des *T*-Hahnes durch einen bis 50 cm langen Schlauch eine MAREYsche Kapsel mit ganz dünner, loser (Condom-)Membran oder ein kleiner Pistonrekorder anzusetzen. Man erhält nun, wenn man den Hahn des zuführenden Rohres (Hahn *I* in Fig. 105) zudreht und die MAREYsche Kapsel gegen das Herz absperrt, isometrische Kurven bei beliebiger Füllung. Verbindet man aber durch passende Stellung des *T*-Hahnes die MAREYsche Kapsel mit dem Herzen, so erhält man eine isotonische Kurve. Hebt man den Volumschreiber (MAREYsche Kapsel oder Pistonrekorder), so erhält man eine neue isotonische Kurve bei höherem Druck usf.

Besser ist es jedoch — bei Untersuchung des Ventrikels allein — die Volumschwankungen von außen aufschreiben zu lassen, indem man das Herz in eine mit Kochsalzlösung gefüllte Glaskapsel einsetzt und deren Hohlraum mit einer MAREYschen Kapsel verbindet. Die Aufnahme einer isotonischen Kurvenschar geschieht

---

*) O. FRANK, Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 32, S. 370.

**) O. FRANK, Die Wirkung von Digitalis (Helleborein) auf das Herz. Sitz.-Ber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München, 1898, S. 26.

***) Der ganze Apparat wird samt den zugehörigen Registrierapparaten (Gummimanometer und MAREYscher Kapsel) in ausgezeichneter Weise vom Mechaniker SCHINZ in München hergestellt.

dann folgendermaßen: Zuerst wird Hahn *I* geschlossen, dann wird ein weites Gefäß mit einem Schlauch, die beide mit der Ernährungsflüssigkeit des Herzens gefüllt sind, durch geeignete Stellung des *T*-Hahnes mit dem Herzen verbunden, und das Gefäß unter das Niveau des Herzens gesenkt, wodurch dieses sich vollständig entleert: die MAREYsche Kapsel schreibt eine gerade Linie, welche die Füllung Null anzeigt. Dann hebt man das Gefäß: die MAREYsche Kapsel schreibt eine isotonische Kurve bei diesem niederen Druck (während das Gummimanometer die geringen Druckschwankungen aufzeichnet). Fährt man in dieser Weise fort, so erhält man eine Schar von isotonischen Kurven. Man geht dann wieder unter das Herzniveau zurück und läßt zur Sicherung die Füllung Null wieder aufschreiben. Jetzt schließt man den *T*-Hahn gegen das Herz ab und läßt eine kleine Menge Blut in das Herz, welche die MAREYsche Kapsel aufzeichnet, während das Gummimanometer eine isometrische Kurve aufschreibt. Die Füllung wird verstärkt etc., und man bekommt eine Schar isometrischer Kurven bei gleichzeitiger Aufzeichnung der jeweiligen Füllungen. Die Vorteile, die diese Methode vor der zuerst beschriebenen hat, sind mannigfach. Es ist bei dieser Methode nicht notwendig, den Stand der Registrierapparate oder den des Herzens zu verändern. Außerdem läßt sich viel genauer die Füllung des Herzens feststellen. Denn es werden dabei die Fehler vermieden, die durch verschiedene Biegung des Schlauches und damit verbundene Volumänderung desselben erzeugt werden.

Die natürliche Zuckung des Herzens erhält man, wenn man das Herz in einen Kreislauf mit starren Röhren einfügt. Es ist dabei besonders zu beachten, sofern man die Kammer allein untersuchen will, daß das zuführende Ventil *I* einen sehr geringen Widerstand biete. Bei der Beobachtung des ganzen Herzens wird das Ventil natürlich überhaupt nicht verwendet. Die Druckänderungen bestimmt man durch Gummimanometer von sehr geringem Durchmesser (siehe S. 670). Die Volumänderungen läßt man, wie eben erwähnt, durch eine MAREYsche Kapsel, die mit dem Glasgefäß verbunden ist, aufschreiben, solange man es mit der Beobachtung der Kammer allein zu tun hat, während man, wenn man gerade so mit dem ganzen Herzen verfährt, Volumschwankungen aufgezeichnet erhält, die gleich den Differenzen der zugeführten und weggeführten Blutmengen sind. Es lassen sich aber diese Schwankungen bezw. die Geschwindigkeit der Herzkontraktionen und die Menge des ausgeworfenen Blutes sehr leicht und sicher folgendermaßen registrieren: Man setzt an die Röhre, aus der das Blut in das Reservoir zurückströmt, ein Seitenrohr an, bringt hinter diese Stelle in der Ausflußröhre einen Hahn an und verbindet das Seitenrohr mit einer MAREYschen Kapsel oder einem Pistonrekorder. Schließt man jetzt den Hahn, so zeichnet die MAREYsche Kapsel die Geschwindigkeit der Kontraktion und das ausgeworfene Volumen auf. Nach 2—3 Herzschlägen ist diese Bestimmung beendet.

Wenn man bei steigender Herzfüllung die isometrischen Kurven des Ventrikels aufschreibt, so macht sich häufig als unangenehmer Mißstand geltend, daß an der Atrioventrikularklappe eine Insuffizienz eintritt, die das Ergebnis der Untersuchungen unsicher macht. Es gibt jedoch eine Möglichkeit, die Insuffizienz auszuschließen, nämlich dadurch, daß man das Herz an der Atrioventrikulargrenze abbindet. Dann schlägt aber die Kammer entweder gar nicht weiter oder nur noch in Perioden. Ein kleiner, aber für die Methodik wichtiger Kunstgriff überwindet diese Schwierigkeit. Wenn man nämlich um die Atrioventrikulargrenze statt eines Fadens einen „Verband" anlegt, bei dem der Druck über eine große Fläche verteilt wird, so schlägt, auch ohne daß man gerade vorsichtig bei dem Zusammenschnüren zu sein braucht, die Kammer ausnahmslos in demselben Rhythmus weiter. Das aus dem Verband hervorragende Stück des Vorhofes pulsiert ebenfalls ungestört fort, und man kann seine Bewegung, indem man einen über Rollen zu einem Hebel laufenden Faden daran knüpft, ebenfalls aufschreiben lassen. Eine Reizung des Vagus hat denselben Erfolg wie sonst, wodurch mit Sicherheit das ungestörte Fortbestehen der Leitungsfähigkeit des Atrioventrikularringes nachgewiesen ist."

Man kann den etwas komplizierten FRANKschen Apparat wesentlich vereinfachen, anderseits für pharmakodynamische Versuche vervollständigen. Bei pharmakologischen Untersuchungen des Herzens prüfen wir in erster Linie:

1. den Rhythmus des Herzschlages und den zeitlichen Ablauf der einzelnen Kontraktionsphasen;

2. den Grad und die Art der Füllung und der Entleerung des Herzens;

3. die absolute Kraft des Herzmuskels;

4. die Arbeitsleistung des Herzens, d. h. das Produkt der in der Zeiteinheit ausgeworfenen Blutmenge mal der Widerstandshöhe h, gegen die das Blut ausgeworfen wird. Die Arbeitsleistung ist abhängig einmal von dieser Höhe und zweitens von der Menge Blut, die im Moment des Beginnes der Systole in dem Ventrikel vorhanden ist; deshalb muß es möglich sein, die Höhe h sowie die Zuflußmenge zum Herzen beliebig zu variieren.

Ein mit einfachen Mitteln herzustellender Apparat, der den aufgestellten Anforderungen entspricht, ist folgender (s. Fig. 134): In einem runden Ebonitbrettchen, das genau auf einen kleinen Glaszylinder paßt, sind zwei Neusilberröhren mit 3 mm lichter Weite, *a* und *b*, von nebenstehender Gestalt eingelassen. Das obere Ende von *a* wird durch einen Gummischlauch mit dem Reservoir *R* (einer MARIOTTEschen Flasche mit der Nährflüssigkeit) verbunden; an das untere Ende wird die zur Einführung in den Vorhof bestimmte Kanüle K^1 aufgesteckt. Dieselbe ist aus Neusilber und ähnlich gestaltet wie der Endteil der WILLIAMSschen

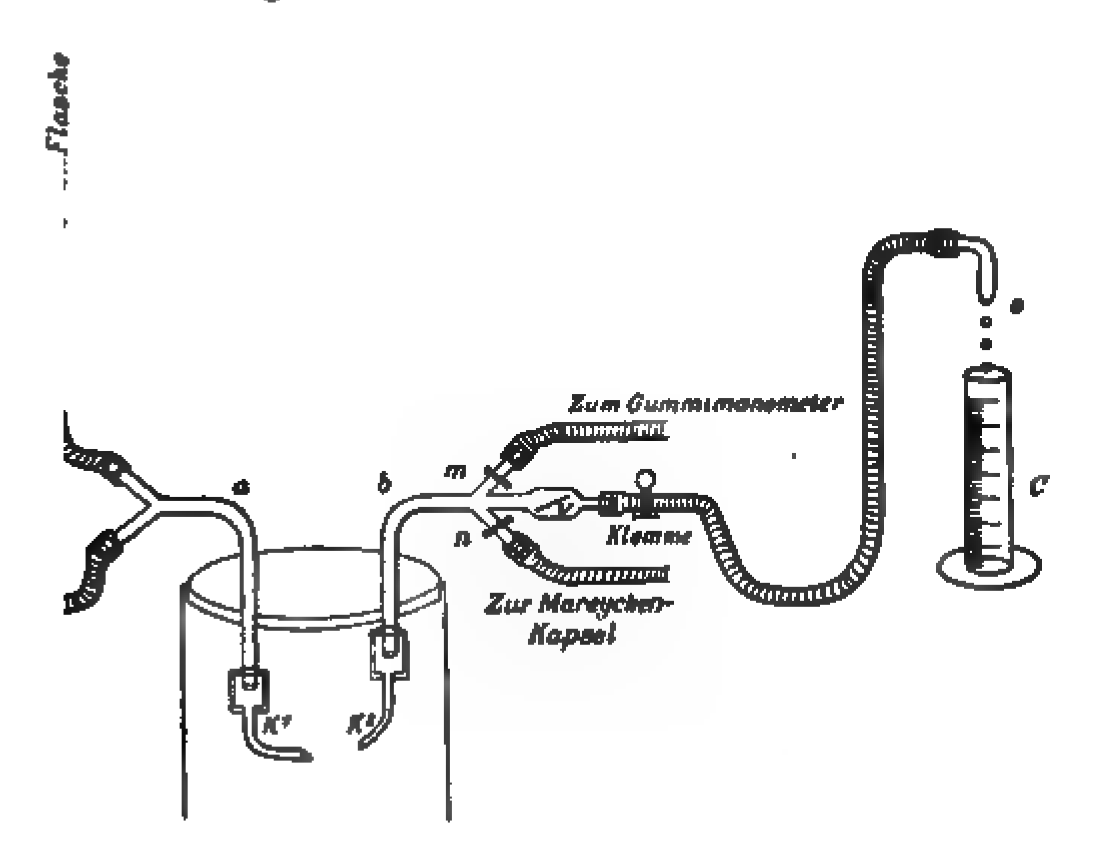


Fig. 134. Vereinfachter FRANKscher Apparat.

Kanüle. Die weite Hülse haftet durch das bloße Aufstecken fest auf dem Ende von *a*; die rechtwinklig umgebogene Kanüle ist äußerst dünnwandig, besitzt dafür ein möglichst großes Lumen (von 1,5 mm für gewöhnliche Frösche), ist vorn etwas abgeschrägt und aufgewulstet, sodaß sie bequem in einer Vena cava eingebunden werden kann. Die Einbindung erfolgt am besten in die Vena cava inferior. Zu dem Zwecke legt man das Herz des Frosches frei und durchschneidet das Perikard. Man sieht dann von unten und hinten her die aus dem Herzfleisch entstehende Vena bulbi cordis in die mittlere Bauchvene münden. Man unterbindet jene Vene und schneidet peripher von der Unterbindungstelle durch. Dann wälzt man das Herz nach oben, drängt die Leber und die anderen Baucheingeweide nach unten und hat nun die Vena cava inferior vor sich. Man lockert sie mit stumpfem Haken von dem umgebenden Bindegewebe, unterbindet sie möglichst weit nach abwärts, schlingt herzwärts einen Faden um sie herum, führt durch einen zipfelförmigen Scheren-

schnitt die Kanüle ein und bindet sie fest. Die Kanüle muß vorher (ohne Luftblase!) mit Nährlösung (1 Teil Kaninchenblut : 2—4 Teilen RINGER-Lösung) gefüllt sein. Nunmehr zieht man den Vorhof an der Kanüle etwas empor und unterbindet sämtliche zum Vorhof ziehende Venen (bezw. die Lungenhilus). Vorher hat man in die eine (linke) Aorta die zweite Kanüle K^2 eingeführt. Dieselbe besteht ebenfalls aus Neusilber, besitzt eine weite, auf *b* aufzusteckende Hülse und eine etwas gebogene, längere und dünnere ($^1/_2$ mm im Lichten führende) Kanüle. Bekanntlich ist im Bulbus arteriosus des Frosches eine eigentümlich gestaltete, spiralig verlaufende Klappe vorhanden. Dieselbe hindert manchmal das Eindringen der Aortenkanüle in die Ventrikelhöhle. (Das Kanülenende muß im Ventrikel selbst, nicht etwa jenseits der Semilunarklappen liegen, da wir ja die Änderungen des Druckes im Ventrikelinnern kennen lernen wollen.) Man geht durch die Kanüle mit einer Schweinsborste ein und dreht sie einige Male hin und her, wodurch man Zerstörung der Spiralklappe ohne sonstige Schädigung erreicht. Zum Schluß präpariert man das Herz, während man es an den beiden Kanülen emporzieht, vorsichtig von der Unterlage ab. Die Kanüle K^1 wird auf *a*, K^2 auf *b* aufgesteckt; *a* und *b* müssen vorher mit Nährflüssigkeit gefüllt sein; das Aufstecken hat, ohne Luftblasen einzulassen, zu geschehen. An die Röhre *b* schließt sich ein kurzer Gummischlauch und sodann ein erweitertes Rohr an, in der ein WILLIAMSsches Ventil *v* eingeschaltet ist; hinter dem Ventil folgt ein längerer dünnwandiger Gummischlauch, der an seinem Anfang durch eine Klemme verschlossen werden kann. An den Gummischlauch ist ein gebogenes Glasrohr mit verjüngter Ausflußöffnung gesteckt. Die — abgerundete — Ausflußöffnung *o* wird etwas eingefettet, um das Abfallen der Tropfen zu erleichtern; das Abflußrohr kann in verschiedener Höhe eingestellt werden. Die ausfließenden Tropfen werden in kleinen Meßzylindern *C* aufgefangen, die alle 10 bezw. 30 Sekunden gewechselt werden; statt dessen kann man auch den oben beschriebenen, von JAKOBJ angegebenen, selbstregistrierenden Strommesser benutzen. Von der Röhre *b* gehen (vor dem Ventil) zwei Seitenzweige *m* und *n* ab. *m* führt (mittels Schlauch) zu einer kleinen MAREYschen Kapsel, über die eine Kondommembran lose übergebunden ist, die mittels eines Zapfens auf einen sehr leichten Schreibhebel (dünnsten Strohhalm mit Papierschreibspitze) wirkt. Da die schlaffe Membran keinen Widerstand bietet, und durch die Volumvermehrung bei einer einzelnen Ventrikelkontraktion das Niveau der relativ breiten Flüssigkeitsoberfläche in der Kapsel nur wenig gehoben wird, so kann man mit der MAREYschen Kapsel die isotonische Kurve des Herzens schreiben. *m* ist durch einen Hahn von dem übrigen System abzustellen. Auch *n* besitzt einen Hahn; von *n* führt ein dickwandiger Kautschukschlauch zu einem HÜRTHLEschen Gummimanometer (mit einem Durchmesser von ca. 4 mm der Gummimembran). Schließt man nun den Hahn in *m*, sowie die Klemme an dem Schlauch zu *o*, so muß das Herz gegen einen unüberwindlichen Widerstand ankämpfen, es wird das Maximum seiner Leistungsfähigkeit hergeben: das Manometer wird die absolute Kraft des Herzens anzeigen. Zur Konstatierung derselben genügt die Absperrung der anderen Röhrenleitungen für wenige Herzschläge. — Die aus *o* in der Zeiteinheit abtropfende Flüssigkeitsmenge, multipliziert mit der Höhe von *o* über dem Nährniveau, gibt direkt die geleistete Herzarbeit an. Sie ist verschieden je nach der Höhe *h*; bei einem gewissen Betrage zeigt sie ein Optimum. Im Durchschnitt ist das Niveau der Nährflüssigkeit in der MARIOTTEschen Flasche 15—25 mm

über das Herz, *o* 40—50 cm hoch zu stellen. Der kleine Glaszylinder, in dem das Herz sich befindet, wird mit feuchtem Fließpapier bekleidet. Vom Boden des Glaszylinders geht eine Röhre aus, die zu einer sehr empfindlichen MAREYschen Trommel führt; dieselbe schreibt dann die Volumänderungen des Herzens (Vorhof und Ventrikel) auf, woraus man den Rhythmus des Herzschlages ablesen kann (die Ausschläge sind naturgemäß sehr klein). Besser registriert man den zeitlichen Ablauf der Ventrikelkontraktionen sowie deren Stärke in folgender Weise: Man ersetzt die Klemme *kl* durch einen fein regulierbaren Glas- oder Metallhahn, stellt *o* in mittlerer Höhe ein und verengt nun allmählich den Hahn, bis an dem Gummimanometer deutliche Pulsschwankungen auftreten. Das Gummimanometer darf nicht mit zu dickem, unnachgiebigem Gummi überzogen sein, weil sonst seine Ausschläge minimal sind. Das Gummimanometer ist genau geeicht. Man sucht nun eine Stellung des Hahnes auf, bei der das Produkt der aus *o* ausfließenden Flüssigkeitsmenge mal *h* (in cm H_2O umgewandelte mittlere Höhe des vom Manometer angegebenen Druckes) ein Maximum bilden. Wird diese Hahnstellung unverändert gelassen, so kann man aus der auf die Einwirkung eines Pharmakons folgenden Änderung der Manometerkurve auf eine vermehrte oder verminderte Herzarbeit schließen.

Die den verschiedenen Registrierapparaten aufsitzenden Schreiber erfahren durch die ihnen erteilten Impulse eine Schleuderung. Dieselbe wird um so größer sein, je heftiger der Bewegungsimpuls, und je größer anderseits die Masse der Schreiber ist. Man wird also die Masse der Schreibhebel so gering als möglich machen: Die Achse, der die Schreibhebel aufsitzen, ist sehr klein und fein; die Schreibhebel selbst sind aus leichtestem Material (dünnsten Strohhalmen) hergestellt; die Schreibspitze darf nicht etwa den Schreibhebel beschweren (am besten macht man sie aus einem dünnen Papierschnitzel). Es ist gut, wenn der Schwerpunkt des Hebels so nahe wie möglich an die Achse verlegt wird, was man dadurch erreichen kann, daß man den Hebel nach der Spitze zu sich verjüngen läßt.

O. FRANK hat in der letzten Zeit einen absolut schwerelosen „Schreibhebel“ zur Registrierung von Bewegungen benutzen gelehrt: den Lichtstrahl. Auf das registrierende Manometer (eventuell auf den sich bewegenden Teil selbst) wird ein kleines Spiegelchen aus dünnstem Material aufgesetzt, das nur wenige Milligramm zu wiegen braucht. Auf das Spiegelchen fällt von einer Lichtquelle her ein Lichtstrahl; derselbe wird von dem Spiegelchen reflektiert und durch den Spalt einer eine Kymographiontrommel luftdicht umgebenden Kapsel auf die mit lichtempfindlichem Papier bezogene, rotierende Trommel geworfen. Das Nähere über dieses Verfahren siehe in den Arbeiten von FRANK*).

Zur Aufzeichnung von Volumänderungen von Hohlorganen mittels Luftübertragung hat ferner GARTEN einen ebenfalls fast absolut schwerelosen Registrierapparat benutzt, nämlich eine an das Ende der Rohrlei-

*) O. FRANK, Die Arbeit des Herzens und ihre Bestimmung durch den Herzindikator. Sitzber. d. Ges. f. Morphol. u. Phys., München, 1899, S. 147. O. FRANK, Eine Vorrichtung zur photographischen Registrierung von Bewegungsvorgängen. Zeitschr. f. Biol., Bd. 41, S. 292.

tung angeblasene Seifenblase, deren durchaus isotonisch vor sich gehende Volumänderungen auf optischem Wege registriert werden*).

7. Graphische Registrierung der Tätigkeit des Warmblüterherzens. — Beim Menschen kann man durch Perkussion und Auskultation, sowie durch das Röntgenverfahren („Epidiaskopie" MORITZ) wichtige Aufschlüsse über die Tätigkeit des Herzens gewinnen. Beim Tier kommen diese Verfahren kaum zur Anwendung, wiewohl sich auch hier z. B. aus der Stärke der Herztöne Schlüsse auf die Tätigkeit des Herzens ziehen lassen. Beim Menschen wird häufig die Erschütterung der Brustwand durch die Ventrikelkontraktionen, der sogenannte Herzstoß, aufgeschrieben. Auch dieses Verfahren kommt beim Tier kaum zur Benutzung. Man hat dagegen beim Tier das rohe Verfahren der Akupunktur in Anwendung gebracht, indem man eine lange Nadel mit dem spitzen Ende in das Herz (z. B. in die Spitze des Ventrikels) einstößt und an dem anderen Ende eine Fahne anbringt, oder es durch einen Faden mit einem Schreibhebel, oder auch mit einer Aufnahmekapsel (die ihrerseits durch einen Schlauch mit einer MAREYschen Registrierkapsel kommuniziert) verbindet.

Durch die — jetzt wohl höchstens noch zu Demonstrationszwecken gebrauchte — Akupunktur kann man übrigens über nichts anderes als über den Rhythmus der Herztätigkeit (und nur in sehr bedingtem Maße über die Energie der Kontraktionen — z. B. beim allmählichen Erlöschen derselben) Auskunft gewinnen.

Das erlaubt aber in weit schonenderer Weise das von H. E. HERING geübte, sehr zu empfehlende **„teleakustische" Verfahren****). Bei demselben können zugleich die Atembewegungen graphisch registriert werden. Es besteht in folgendem:

Auf dem Boden eines der Größe des betreffenden Tieres (Kaninchens) angepaßten Kastens werden drei flaschenförmige, dickwandige, elastische Säcke gelegt, von der Form, wie sie zur Aufnahme der Atembewegungen mit dem von KNOLL beschriebenen ROTHEschen Polygraphen (s. Kap. Atmung, „Methodol. Teil") verwendet werden. Diese drei Flaschen werden so gelagert, daß dem im Kasten bequem sitzenden Kaninchen eine Flasche unter dem Bauch zu liegen kommt, während die beiden anderen Flaschen der rechten und linken Brustseite anliegen. Der Kasten, der durch einen Deckel nur so weit geschlossen ist, daß ungehindert Luft zutreten kann, wird in einem dunkeln Zimmer (zur Fernhaltung sensorischer Reize) aufgestellt. Von den beiden Brustflaschen, die durch eine Y-förmige Kanüle verbunden sind, führt ein Schlauch durch je ein Loch im Kasten und der einen Türe in das Nebenzimmer, von wo aus die Herzschläge auskultiert werden. Durch die dem Herzen bezw. der Brustwand anliegenden Kautschukbeutel und die anschließende Schlauchleitung werden nämlich die Herztöne in ausgezeichneter Weise fortgeleitet. Von der Bauchflasche geht eventuell gleichfalls ein Schlauch durch das Loch des Kastens und der Türe zu einer MAREYschen Kapsel, deren Hebel die

*) GARTEN, Über ein neues Verfahren zur Aufzeichnung von Bewegungsvorgängen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 104, S. 351. GARTEN, Zwei einfache Vorrichtungen zur photographischen Registrierung von Bewegungsvorgängen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 104, S. 392.

**) E. HERING, Über die Beziehungen der extrakardialen Herznerven zur Steigerung der Herzschlagszahl bei Muskeltätigkeit. PFLÜGERS Archiv, Bd. 60, S. 429.

Atembewegungen des Tieres an der Trommel eines Kymographions registriert. Der die Herztöne Auskultierende verzeichnet auf elektrischem Wege mit Hilfe eines Tasters die Zahl der Herzschläge an derselben Kymographiontrommel. Da die Herzschlagzahl des Kaninchens eine sehr große ist, so ist es besser, nur jeden vierten Herzschlag zu markieren. Auf diese Weise ist es möglich, an Kaninchen, die ungefesselt, unversehrt, unbeeinflußt von störenden Reizen und in natürlicher Lage sich selbst überlassen sind, die Zahl und den Rhythmus der Herzschläge (und der Atembewegungen) aus der Ferne zu beobachten. Es liegt auf der Hand, wie wichtig dies oft ist. Durch das Fesseln und das Aufbinden in der ungewohnten Rückenlage wird die Atmungs- und Pulszahl sehr stark verändert und kehrt auch bei längerem Zuwarten nicht zur Norm zurück. HERING fand in 57 Zählungen, die an 43 Tieren ausgeführt wurden, im Mittel als „Ruhezahl“ (d. h. wenn die Tiere ruhig gelassen, ihnen keine Arbeit oder Bewegung zugemutet und jeder Reiz ferngehalten wurde) 205 Herzschläge pro Minute. Früher war die Annahme allgemein verbreitet, daß der Tonus der Herzhemmungsfasern bei den Kaninchen kein bedeutender sei, daß derselbe zuweilen ganz vermißt werde, ja daß sogar zuweilen auf Vagusdurchschneidung die Pulszahl sinke. Diese — fehlerhaften — Aufstellungen sind das Resultat der fehlerhaften Methode, daß man die betreffenden Versuche am aufgebundenen, also am unter anormalen Bedingungen befindlichen Kaninchen machte. HERING erhielt bei seiner einwandfreien Methode (er brachte die Kaninchen nach der möglichst rasch erfolgten doppelseitigen Vagotomie wieder in den Versuchskasten) ganz andere Resultate, nämlich „1. daß die Herzschlagzahl nach der Vagotomie bei Kaninchen sehr bedeutend steigt (von 205 auf 320 pro Minute); 2. daß diese Zunahme der Herzschlagzahl nie fehlt, sofern das Tier vor der Vagotomie noch normal war; 3. daß nach der Vagotomie die Herzschlagzahl zwar manchmal zunächst sinkt, daß aber diese Verlangsamung nur einige Zeit hindurch anhält, um dann in eine Beschleunigung überzugehen“.

Man kann, ohne das Herz selbst bloßzulegen, schließlich aus dem **„Blutdruckversuch“** wichtige Aufschlüsse über die Tätigkeit des Herzens erhalten, und früher hat man sich für die Untersuchung des Säugetierherzens fast ausschließlich oder doch vorwiegend dieser Methode bedient. Nun ist aber, wie in der Einleitung dieses Kapitels ausgeführt wurde, die Tätigkeit des Herzens in mannigfachster Weise durch die Widerstände im Gefäßsystem beeinflußt, und da diese — vor allem durch den Einfluß des Nervensystems — beständig wechseln, da ferner durch eine gesteigerte Herzaktion wiederum der Blutdruck gesteigert wird, der gesteigerte Blutdruck einerseits den Herzmuskel zu verstärkten Kontraktionen anregt, anderseits durch die Erregung des Vaguszentrums den Herzschlag verlangsamt, kurz, da die mannigfachsten Wechselbeziehungen zwischen Herz und Gefäßsystem bestehen, so wird man aus einem Blutdruckversuch niemals eindeutige Schlüsse auf die Tätigkeit des Herzens ziehen können. Man hat sich dadurch zu helfen gesucht, daß man alle zum Herzen tretenden Nerven durchschnitten, und daß man anderseits das Gefäßnervensystem durch Halsmarkdurchschneidung außer Funktion gesetzt hat. Dadurch wird aber das Herz unter ganz abnorme Bedingungen gebracht, indem es auf einmal anstatt unter einem Druck von 100—150 mm Hg unter einem solchen von 30 mm Hg und weniger durchströmt wird, was (s. S. 733) natürlich einen nachteiligen Einfluß auf die Herztätigkeit haben muß. Außerdem könnte das zu untersuchende

Pharmakon immer noch auf die Gefäßperipherie wirken. Um diese Wirkung (samt dem Einfluß des vasomotorischen Zentrums) auszuschließen, hat man den Tieren sehr große Mengen Chloralhydrat injiziert, wodurch die Gefäßperipherie wie das Zentrum gelähmt werden sollten (s. das Kapitel „Gefäßsystem"). Durch das Chloralhydrat wird aber gleichzeitig das Herz geschädigt, sodaß man wiederum keinen reinen Versuch erhält. Es bleibt also tatsächlich nichts übrig, als das Herz für sich, vom Gefäßsystem getrennt, zu untersuchen.

8. Man kann das Warmblüterherz, nachdem man es in der oben (S. 818) angegebenen Weise freigelegt hat, nach der **myographischen Methode**, also analog dem ENGELMANNschen Suspensionsverfahren am Froschherzen, untersuchen. Man kann dabei das Herz, wie dies am Froschherzen geschildert ist, direkt an einem äquilibrierten, zweiarmigen Schreibhebel angreifen lassen, oder man leitet den von einer das Herzfleisch fassenden Serre fine ausgehenden Faden über Rollen zu einem entfernteren (einarmigen) Hebel, oder man läßt das Herz an einer MAREYschen Aufnahmekapsel bezw. an dem einen Arm eines kurzen Hebels ziehen, dessen anderer Arm auf die Pelotte einer MAREYschen Aufnahmetrommel drückt (analog wie bei Fig. 56, S. 502); mittels Luftübertragung durch einen Schlauch werden die Bewegungen der Aufnahmetrommel auf eine am Kymographion schreibende Registriertrommel übertragen. — Man kann die Bewegungen des Ventrikels bezw. der Ventrikelspitze aufschreiben; man kann aber auch durch vier verschiedene Hebel bezw. Schreibkapseln alle vier Herzabteilungen ihre Bewegungen aufzeichnen lassen. Solche auf das ganze Herz mit allen seinen Abteilungen gerichtete Untersuchungen sind von KNOLL und von FRANÇOIS FRANCK ausgeführt worden. KNOLL ging folgendermaßen vor*):

Er öffnete bei kuraresierten, künstlich respirierten Kaninchen den Mittelfellraum möglichst weit, spaltete das Perikard in seiner ganzen Länge und nähte es, um das Herz etwas höher zu lagern, an die Seitenränder der Thoraxspalte an. Hierauf wurden an den Spitzen der Herzohren sehr feine und leichte Hakenpincetten, und an der Vorderfläche der beiden Ventrikel feine gekrümmte Haken befestigt, die sich an Fäden befanden, die mit leichten Schreibhebeln verbunden waren. Die Fäden, welche durch eine einfache Schiebevorrichtung an den Schreibhebeln gespannt und erschlafft werden konnten, gingen von der Rolle, unter welcher der Schreibhebel hing, zu einer zweiten, über dem Herzen an einer mannigfaltige Verschiebungen gestattenden Tragvorrichtung befestigten Rolle. Das Herz war so gewissermaßen an vier Punkten aufgehängt. Als günstigste Punkte für die Suspension vom linken Ventrikel fand KNOLL nahe am Sulcus atrioventricularis gelegene Stellen der vorderen Wand, vom rechten Ventrikel in der Mitte der vorderen Fläche gelegene. Am rechten Ventrikel wird durch das 2 g betragende Gewicht des Schreibhebels die Stelle der Ventrikelwand, an der der Haken angreift, etwas in die Höhe gezerrt, und so eine niedere Falte der Herzwand gebildet, während die Herzohren durch dieses Gewicht etwas gedehnt und gleichzeitig nach außen gezogen werden. Es sind dies Umstände, welche die Gewinnung höherer Kurven wesentlich befördern. Um auch vom linken

*) KNOLL, Graphische Versuche an den vier Herzabteilungen des Herzens. Sitzber. d. Wien. Akad. d. Wiss., Bd. 103, III. Abt., S. 301.

Ventrikel höhere Kurven zu erhalten, war zumeist eine Belastung des mit demselben verbundenen Schreibhebels notwendig, wozu in der Regel 5 g genügten; auch hier wurde unter diesen Umständen die Herzwand gewöhnlich in der Form einer ganz niederen Falte erhoben. — „Von allen vier Schreibhebeln wird die in sagittaler Richtung sich vollziehende Zusammenziehung und Erschlaffung der betreffenden Herzabschnitte verzeichnet. In dem Steigen und Sinken der betreffenden Kurvenreihen gelangt auch das Ab- und Anschwellen der einzelnen Herzabschnitte zur Ausprägung, wie es infolge wechselnder Blutzufuhr oder -abfuhr eintritt. Allerdings übt auch die Lokomotion des ganzen Herzens Einfluß auf die Kurvenreihe, wie dies schlagend bei spontaner oder künstlicher Atmung zutage tritt, oder wenn bei einem Eingriff an den großen Gefäßen das Herz in irgend einer Richtung verschoben wird. In letzterem Falle gestattet aber die Betrachtung des durch nichts verdeckten Herzens die sofortige Feststellung des Fehlers und nötigenfalls seine Verbesserung. Bei starkem Anschwellen des Herzens kann es auch geschehen, daß die Herzspitze aus der Thoraxöffnung hervorquillt, und das Herz sich schräg stellt. Es genügt aber, durch Annähen eines kleinen Schwammes den über der Herzspitze liegenden Teil der Thoraxöffnung zu verschließen, um dies zu verhüten.“

„Die Vorhofkurven einerseits und die Ventrikelkurven anderseits unterscheiden sich voneinander dadurch, daß erstere in der Regel am Gipfel spitz, letztere aber am Gipfel abgeflacht erscheinen, was namentlich bei seltener Schlagfolge des Herzens oder rascher Bewegung des zur Verzeichnung dienenden Papiers zutage tritt. Hierin, sowie in dem Auftreten von Zacken an den Fußpunkten aller Kurven bei geringerer Frequenz des Herzschlags gleichen die gewonnenen Kurven den bekannten Druckkurven der Herzhöhlen. Die letzterwähnten Zacken liegen an den Vorhofkurven gewöhnlich im absteigenden, an den Ventrikelkurven aber im aufsteigenden Schenkel; doch finden sich in der Lage und in der Größe dieser Zacken öfters Verschiedenheiten bei den einzelnen Versuchstieren sowohl als im Verlaufe eines Versuches.“

„Beim spontan atmenden Kaninchen (bei dem das Perikard nicht an die Thoraxwand angenäht werden darf, weil sonst sofort Pneumothorax eintritt) ließen die Kurvenreihen sehr ausgeprägte Atemschwankungen erkennen, und zwar entsprechend der Einatmung ein Steigen der Kurvenreihe, bei der Ausatmung ein Sinken derselben, wie gleichzeitige Verzeichnung der Atembewegungen lehrte.“

Das Verfahren von François-Franck ist folgendes*): An kuraresierten Hunden wird das Herz freigelegt, und seine vier Abteilungen in der Weise, wie die nebenstehende Abbildung (Fig. 135) zeigt, mit vier Mareyschen Tambours verbunden. Linker und rechter Vorhof ziehen direkt an der Mitte der Membran der Aufnahmekapseln, sodaß die entsprechenden Registrierkapseln bei der Kontraktion der Vorhöfe nach unten schreiben; die beiden Ventrikel übertragen ihre Bewegung mittels einarmiger Hebel, die mit einer ca. 1 qcm großen Aufnahmefläche dem Herzfleisch anliegen, auf die Trommel, wobei die Registriertrommel bei der Kontraktion des Ventrikels ebenfalls eine nach unten, bei der Füllung eine nach oben gehende Linie zeichnet (Fig. 136).

---

*) François-Franck. Nouvelles recherches sur les effets de la systole des oreilletes. Archives de physiologie normale et pathologique, 1890, S. 401.

9. Verzeichnis der Volumschwankungen des Säugetierherzens. Die einfachste Methode der Herzvolumschreibung*) ist die Einführung einer Kanüle in den Perikardialraum eines freigelegten Herzens und die Verbindung derselben mit einer registrierenden Vorrichtung (einer MAREYschen Schreibkapsel oder einem Pistonrekorder). Die Perikardkanüle kann man durch einen kleinen Schlitz des Herzbeutels in denselben einbringen und in ihm festbinden. Durch Anheben der eingeführten Kanüle oder auch durch Einblasung läßt man so viel Luft in den Herzbeutel eindringen, daß das Herz selbst bei stärkster Füllung sich seiner Umhüllung nicht dicht anzulegen vermag. Doch darf die intraperikardiale Spannung nicht zu hoch sein, weil sonst die Zirkulation eine Störung erfahren könnte. Die auf diese Art gewonnenen Kurven zeigen durch ihr

Fig. 135. Fig. 136.

Fig. 135. Registrierung der Tätigkeit der vier Herzabteilungen nach FRANÇOIS-FRANCK.

Fig. 136. Kurven des rechten Vorhofs (*Od*), linken Vorhofs (*Og*), rechten Ventrikels (*Vd*) und linken Ventrikels (*Vg*) nach FRANÇOIS-FRANCK.

Ansteigen die diastolische Füllung, durch ihr Absinken die systolische Entleerung des Herzens an. Daneben machen sich langsamere, von der mechanischen Einwirkung der Atmung herrührende Schwankungen geltend. (Man kann diese vermeiden, wenn man, wie TIGERSTEDT rät, eine feste metallische Scheibe von entsprechender Krümmung unter das Herz schiebt und passend befestigt.)

Ähnliche Aufzeichnungen kann man beim Tier auch ohne breitere Eröffnung des Thorax erhalten. Nach dem Vorgange von KNOLL bedient man sich hierzu der von ihm angegebenen Mediastinalkanüle

*) Vgl LANGENDORFF, Physiologische Graphik, Leipzig u. Wien, 1891, S. 179 ff.

(s. Fig. 137). Dieselbe ist aus Metall gefertigt und endigt mit einer scharfen Stahlspitze. Ihr Hohlraum mündet durch ein auf der konvexen Seite der Krümmung angebrachtes Fenster nach außen. Bei kleinen Kaninchen kann man ohne irgendwelche vorbereitende Operation, höchstens nach Spaltung der Haut, die Kanüle dicht neben dem Brustbein in den Mittelfellraum einführen und auf der anderen Seite des Brustbeins, ebenfalls dicht neben seinem Rande, herausstoßen. Die konkave Seite muß dabei dem Sternum zugekehrt sein. Bei vorsichtiger Handhabung ist ein Anstechen der Mammargefäße oder eine Verletzung der Brustfellsäcke leicht zu vermeiden. Gewöhnlich dringt nach der Einführung sofort etwas Luft in den Mittelfellraum ein. Stellt man jetzt die Verbindung mit einer Schreibkapsel her, so kann man schöne Aufzeichnungen gewinnen, die einerseits die respiratorischen Druckschwankungen, anderseits die periodischen Volumveränderungen des Herzens darstellen. Wenn nicht heftigere Bewegungen des Tieres eintreten, die leicht zu einer Verlagerung der Kanüle führen, kann man die Aufzeichnung lange Zeit hindurch ungestört fortsetzen. Die Atmung wird nicht im mindesten beeinträchtigt. Bringt man die Atembewegungen vorübergehend zum Stillstand (z. B. durch Erregung der nasalen Trigeminusendigungen durch Tabaksrauch), so zeichnet die Kapsel allein die Volumschwankungen des Herzens auf.

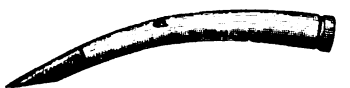


Fig. 137. KNOLLs Mediastinalkanüle.

Natürlich handelt es sich bei diesem wie bei dem vorher geschilderten Verfahren selbst bei Ausschließung der Atembewegungen nicht um eine völlig reine Registrierung des Herzvolumens. Bei der Benutzung einer Perikardfistel sind außer den verschiedenen Abteilungen des Herzens auch die innerhalb des Herzbeutels gelegenen Teile der großen Gefäße an dem Zustandekommen der Herzkurve beteiligt; dazu kommen bei Verwendung der Mediastinalkanüle noch die außerhalb des Perikards befindlichen Gefäße, deren Füllung ebenfalls wechselt. Es ist deshalb nicht ganz leicht, eine so gewonnene Volumkurve zu deuten, insbesondere denjenigen Anteil herauszufinden, der allein auf einen Füllungswechsel der Kammer zu beziehen ist.

Die Volumänderungen des Herzens rein aufzuschreiben, ist ROY und ADAMI mittels ihres „Kardiometers" gelungen, eines Onkometers, d. h. eines Apparates, der, das betreffende Organ umschließend, dessen Volumänderungen auf plethysmographischem Wege zu messen erlaubt*).

Der Kardiometer besteht im wesentlichen aus einer Metallbüchse, die aus zwei durch ein Gelenk verbundenen Hälften konstruiert ist. Nachdem der Thorax geöffnet, und das Perikard gespalten ist, wird das Herz in den geöffneten Kardiometer geschoben, und dieser dann geschlossen. Die vom Herzen entspringenden Gefäße kommen in die Öffnung des Kardiometers zu liegen, und um den Rand dieser Öffnung wird das parietale Blatt des Perikards sorgfältig festgebunden. Hierdurch wird ein Lecken der Kammer des Instrumentes vermieden. Der Kardiometer wird mit Öl gefüllt und mit einem Volumschreiber (Pistonrekorder) verbunden.

*) ROY u. ADAMI, Contributions to the physiology and pathology of mammalian heart. Philosoph. Transactions, Vol. 183 B, p. 302.

10. Von größter Wichtigkeit ist die **Messung des Druckes in den verschiedenen Herzabteilungen,** besonders im linken Ventrikel, bezw. der Veränderungen dieses Druckes. Man mißt diesen Druck durch von der Karotis aus in die Höhle des linken Ventrikels eingeschobene Sonden. Diese sind entweder geschlossen, ampullenförmig endend, oder sie sind offene Sonden. Die ersteren, die „kardiographischen Sonden" von CHAUVEAU und MAREY sind im „Allgemeinen Teil" (S. 742) beschrieben und abgebildet worden. Diese Sonden müssen (durch ein Hg-Manometer) geeicht werden, wenn man mit ihnen absolute Werte erhalten will. Die offenen, in die Ventrikelhöhle eingeführten Sonden werden entweder mit einem Hg-Manometer oder mit einem elastischen Manometer verbunden (s. S. 743). Das träge Quecksilber vermag den plötzlichen großen Druckschwankungen im linken Ventrikel nicht zu folgen; es ist daher unverwendbar, wenn man rasche Änderungen des Druckes im linken Ventrikel (während des Herzschlags etc.) registrieren will. Wohl aber kann man durch passende Einschaltung von Ventilen aus dem Hg-Manometer ein Präzisionsinstrument machen, das den maximalen bezw. minimalen im Ventrikel erreichten Druck

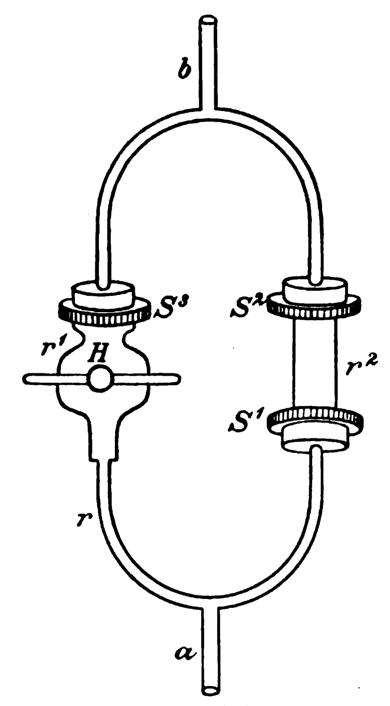
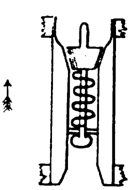


Fig. 138. Apparat nach GOLTZ-GAULE.


Fig. 138a. Maximumventil zu Fig. 138.

direkt abzulesen erlaubt. In dieser Form benutzten es für physiologische Zwecke zuerst GOLTZ und GAULE (s. S. 746). Mit einem derartigen Manometer kann man natürlich nicht nur im linken Ventrikel, sondern auch an einer beliebigen anderen Stelle des Gefäßsystems den Maximal- bezw. Minimaldruck messen, und zwar erhält man hierbei absolute Werte, während man andere Instrumente (z. B. die elastischen Manometer) immer besonders eichen muß. Ein solches Maximummanometer (bezw. der in die zum Hg-Manometer führende Rohrleitung einzuschaltende kleine Apparat) ist leicht von jedem Mechaniker anzufertigen. Fig. 138 zeigt den Apparat in ca. $^1/_2$ der natürlichen Größe. Derselbe wird an beliebiger Stelle in die zum Hg-Manometer führende Leitung eingeschaltet. Das Messingrohr *a* gabelt sich in zwei gleichweite, einander parallel laufende Röhren, die oben sich wiederum zu einem Rohr, *b*, vereinigen. In die eine Röhre r^1 ist ein Hahn *H* eingeschaltet. Ist dieser offen, so ist direkte ungehinderte Kommunikation zum Hg-Manometer hergestellt; man kann also mittels dieser Modifikation fortlaufend den mittleren Druck (in der Aorta etc.) messen (was meist er-

wünscht ist) und nur gelegentlich, durch Abstellen des Hahnes *H*, das Maximumventil in Betrieb setzen. Dieses ist ein Kegelventil von der in Fig. 138a dargestellten Form. Es ist in dem weiteren, durch Schraubenmuttern in den Rohrzweig r^2 eingeschalteten Mittelstück eingeschlossen. Durch Aufschrauben dieser Schraubenmuttern (S^1, S^2) ist es bequem herauszunehmen und zu reinigen. (Damit das Herausnehmen möglich ist, muß auch in dem anderen Rohrzweig eine Lösung — durch die Verschraubung S^3 — möglich sein.) Der in der Richtung des Pfeiles wirkende Druck treibt die Füllungsflüssigkeit durch das Ventil hindurch nach dem Manometer zu, während ein Rückströmen nicht möglich ist. Der Druck im Manometer steigt ruckweise so lange, bis der Höchstdruck erreicht ist (durch Umkehrung des Apparates kann man natürlich — unter Zudrehen des Hahnes *H* — das Ventil als Minimumventil benutzen)*).

Um die plötzlichen Schwankungen des Druckes im Herzen (oder in den Gefäßen) exakt wiederzugeben, muß man sich eines elastischen Manometers bedienen. Bei demselben muß die Flüssigkeitsverschiebung möglichst minimal, der schreibende Hebel möglichst leicht, und die Reibung der Schreibspitze möglichst gering sein. Die zweckmäßigste Form hat HÜRTHLE den elastischen Manometern gegeben und in seinem Gummimanometer und Federmanometer, wie sie von dem Universitätsmechaniker ALBRECHT in Tübingen hergestellt werden, Präzisionsinstrumente geschaffen, die, elegant und bequem in der Anwendung, zuverlässige Resultate zu gewinnen erlauben. Um mit denselben absolute Werte zu erhalten, müssen sie durch ein Quecksilbermanometer geeicht werden; sehr zweckmäßig ist es in vielen Fällen, z. B. bei Blutdruckversuchen, von dem Gefäß aus gleichzeitig eine Verbindung zu einem Quecksilbermanometer, das den mittleren Druck in absoluten Zahlen, und zu einem elastischen Manometer, das die Druckschwankungen genau wiedergibt, herzustellen (s. das nächste Kapitel, Anstellung des Blutdruckversuchs).

Das **Hürthlesche Gummimanometer****) zeigt Fig. 139. Den Teil des Apparates, der sich mit dem Blutdrucke ins Gleichgewicht zu setzen hat, bildet eine Gummischeibe *M* von 7 mm Durchmesser; sie wird durch eine besondere Vorrichtung auf eine Metalltrommel von 18 mm Durchmesser und 9 mm Höhe aufgezogen. In die Trommel münden zwei durch Hähne verschließbare Röhren R^1 und R^2 von 3 mm Bohrung, deren eine zur Verbindung mit der Arterie bestimmt ist, während die andere zur Erleichterung der Füllung des Apparates mit gerinnungshemmender Flüssigkeit (28 % Magnesiumsulfatlösung) dient. Bei der Füllung der Metallkapsel muß der Apparat, um alle Luft zu entfernen, umgedreht werden, da die Röhren in den tiefsten Teil der Trommel münden. Man sauge mehrmals die Flüssigkeit durch den Apparat durch und blase sie kräftig (zum Teil — nicht vollständig!) aus, damit man mit Sicherheit alle eventuell irgendwo anhaftenden Luftblasen entfernt; eine Luftblase im Apparat kann natürlich die Registrierung der Druckschwankungen illusorisch machen. Die Trommel sitzt an dem Messingstab *D*, der in dem Messingklötzchen *C* durch eine Schraube festghalten wird. An *C* ist auch der Schreibapparat befestigt. Derselbe besteht aus dem Metallhebel H^1, der als Nullschreiber dient, und dem dünnen Strohhalm *H*,

*) Ein etwas komplizierteres, präzis funktionierendes Maximum-Minimum-Manometer beschreibt HÜRTHLE in PFLÜGERS Archiv, Bd. 43, S. 426.

**) HÜRTHLE, Beiträge zur Hämodynamik I. PFLÜGERS Archiv, Bd. 43, S. 416.

der, 12 cm lang, die Bewegungen der Gummimembran in 40facher Vergrößerung aufschreibt. Der Strohhalm ist dem unpaaren Schenkel eines kleinsten T-Stückes aufgesteckt, dessen paarige Schenkel, mit Spitzen ver-

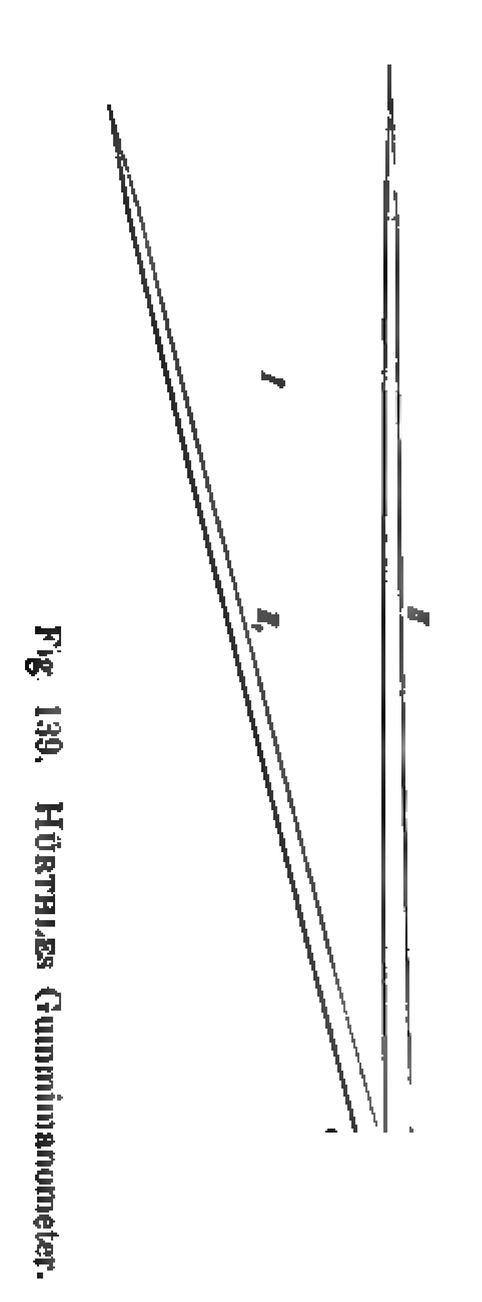


Fig. 139. HÜRTHLEs Gummimanometer.

Fig. 140. Vorrichtung zur Bespannung des Gummimanometers.



Fig. 141. Vorrichtung zur Eichung elastischer Manometer.

sehen, in Lagern ohne Reibung gehen. Der unpaare Schenkel trägt an einem Scharniergelenk einen kleinen, in eine Platte endigenden Stift, dessen Platte mit Schellacklösung der Mitte der Gummimembran aufgeklebt

wird. Der Hebel H^1 ist durch eine Mikrometerschraube zu heben und zu senken; der Hebel H ist durch einen seitlich angebrachten, durch eine Schraube festzustellenden Hebel ebenfalls höher oder tiefer zu stellen. Durch eine Mikrometervorrichtung kann der ganze Apparat so dem Kymographion genähert werden, daß die Schreibspitzen von H und H^1 ohne Reibung auf dem berußten Papier schreiben.

Einige Mühe macht die Bespannung der Aufnahmetrommel T mit der Gummimembran M. Hierzu dient folgende Einrichtung: Der Metallstab D mit der Trommel T wird aus dem Messingklotz C gelöst und T, nach Abschraubung seines Deckels, auf B der Fig. 140 aufgesetzt. Der abgeschraubte Deckel wird über den Fuß der Schraube *Sch* hinweggezogen und an dem Vorsprung S aufgehängt. Unter dem Schraubenverschluß befindet sich eine schmale, ringförmige Scheibe, die man abnimmt. Nun schneidet man von der Gummimembran (mittelstarke Reichspatentgummiplatte — für Hunde stärker als für Kaninchen, für Registrierung des venösen Druckes beim Säugetier oder des intrakardialen Druckes beim Frosch ziemlich dünn!) eine ca. 2-Markstück-große Scheibe aus, legt sie über den engeren der beiden, dem Gummimanometer beigegebenen Metallringe und stülpt den weiteren, innen gerieften Metallring darüber, wodurch die Membran gleichmäßig nach allen Seiten gespannt wird. Man stülpt die beiden aufeinander gesteckten Ringe um, sodaß die gespannte Gummimembran nach unten kommt, und legt die letztere über T. Nun legt man die obenerwähnte, ringförmige Scheibe auf die Mitte der Gummimembran (genau über die Öffnung der Trommel) und schraubt die Schraube *Sch* herunter, deren Fuß F genau die Größe der Öffnung von T (bezw. der ringförmigen Scheibe) hat. F wird fest auf die Scheibe und die darunter befindliche Gummiplatte aufgeschraubt, und nun die Gummimembran (unter Anspannen) mit einem feinen spitzen Messer von T losgetrennt. Jetzt holt man den Deckel von dem Ansatz S herunter über F weg und schraubt ihn auf T fest. Nachdem man dann F zurückgeschraubt und T aus dem kleinen Halter herausgenommen hat, ist die — etwas mühsame, aber doch leicht zu erlernende — Aufspannung der Gummimembran vollendet. Man schraubt jetzt D in C (an genau derselben Stelle) wieder ein, klebt an den den Schreibhebel H tragenden Stift (bezw. an dessen kleine, in einem feinen Scharnier gehende Endplatte) etwas Schellacklösung und setzt ihn genau in der Mitte der Gummimembran auf.

Die Eichung des Manometers geschieht mit dem nebenstehend skizzierten Apparat (s. Fig. 141). AB ist ein Glasrohr mit (hinter demselben befestigter) Skala. An den Tubulus E der Manometerröhre $ABCD$ ist ein Gummibeutelchen befestigt, das durch eine mittels Schraube bewegbare Messingplatte komprimiert werden kann. Beutelchen und Manometerröhre sind bis zur halben Höhe der Kugel C mit Quecksilber gefüllt; der über dem Quecksilberspiegel in C befindliche Raum sowie das mit dem Schlauchansatz D verbundene Gummimanometer enthalten Wasser. Nun wird die Gummimembran auf gleiches Niveau mit dem Quecksilberspiegel gebracht, die Hähne des Gummimanometers zur Herstellung des Atmosphärendruckes auf beiden Seiten geöffnet, und der gegen die Luft gekehrte wieder geschlossen. Komprimiert man nun das Beutelchen, so entleert es seinen Inhalt beinahe ausschließlich in die Röhre AB, da in die Manometerkapsel selbst bei 200 mm Hg-Druck nicht einmal 1 Tropfen ($^1/_{20}$ ccm) Flüssigkeit eintritt; es kann daher das Quecksilberniveau in C als konstant betrachtet, und die Hg-Drucke an der hinter AB befind-

lichen Skala abgelesen werden. Den Schreiber des Gummimanometers läßt man senkrecht übereinander Linien in je 20 mm Hg-Druck entsprechenden Abständen (von 0—200 mm Hg) ziehen.

Das Hürthlesche Federmanometer*) (s. Fig. 142). Der Teil des Apparates, welcher sich mit dem Blutdrucke ins Gleichgewicht zu setzen hat, besteht aus der Trommel *T* und der Stahlfeder *F*. Beide sind in dem Messingstück *C* befestigt, die Trommel verschieblich mittels des Messingstiftes *D*, welcher in *C* durch eine Schraube festgehalten wird. In die Trommel *T* münden die beiden durch Hähne verschließbaren Röhren R^1 und R^2, welche den beim Gummimanometer besprochenen Zweck haben (s. oben). Den oberen Abschluß der Trommel bildet die Gummimembran *M* von 6 oder 7 mm Durchmesser, welche ein Metallscheibchen *E* von 4 mm Durchmesser und die Gabel G_1 trägt, die mit der Stahlfeder durch ein Gelenk verbunden ist. Die Gummimembran *M* (aus dünnem Präservativgummi bestehend) wird folgendermaßen angebracht: Auf ein Stück des Gummis wird ein Ringchen geklebt, welches in die Einlassung der Trommel paßt und 6 (oder 7) mm inneren Durchmesser hat. Die Membran wird dann hart am Ringe abgeschnitten, in die Trommel gebracht und mittels der Schraube *Sch* festgeklemmt. Die Schreibfeder *H*

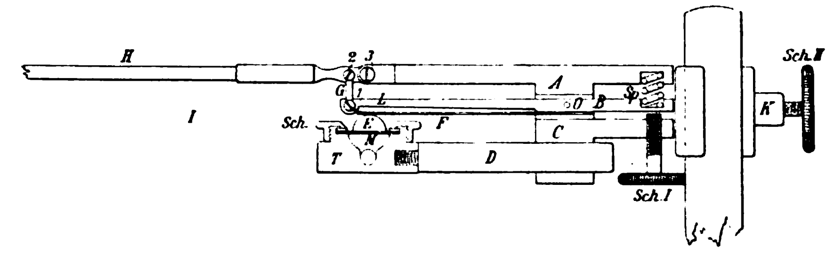


Fig. 142. HÜRTHLEs Federmanometer.

ist mit der Stahlfeder nicht direkt, sondern durch einen Hebel verbunden; indem diese Verbindung durch die Doppelgabel G^2 in 3, 5 und 8 mm Entfernung vom Drehpunkt hergestellt werden kann, kann die Hebelvergrößerung verändert werden. (Die Stahlfeder wird von dem Mechaniker so abgestimmt, daß bei der Hebelvergrößerung 3 : 120 ein Druck von 100 mm Hg durch eine vertikale Erhebung der Schreibspitze um 10 mm repräsentiert wird.) Zu dem Federmanometer gehört schließlich noch — wie bei dem Gummimanometer — ein Abszissenschreiber aus Metall, sowie eine Mikrometervorrichtung. Das Federmanometer ist genau wie das Gummimanometer zu eichen.

In neuerer Zeit hat HÜRTHLE noch ein zweites Federmanometer konstruiert, das sich von dem eben beschriebenen dadurch unterscheidet, daß der Druck nicht durch Verbiegung, sondern durch Torsion einer Stahlfeder gemessen wird**).

11. Untersuchung des isolierten Säugetierherzens. Bei allen bisher geschilderten Methoden der Untersuchung des Warmblüterherzens ist das Herz, wenn auch seine Volum- bezw. Druckänderungen direkt an ihm

*) HÜRTHLE, Beiträge zur Hämodynamik, I und IV. PFLÜGERS Archiv, Bd. 43, S. 422 und Bd. 47, S. 6.

**) HÜRTHLE, Beiträge zur Hämodynamik, XI. PFLÜGERS Archiv, Bd. 72, S. 567.

selbst aufgeschrieben werden, doch stets mit dem Gefäßsystem verbunden und von den Vorgängen in diesem beeinflußt. Es mußte der natürliche Wunsch der Physiologen und nicht minder der Pharmakologen sein, das Warmblüterherz, wie das Froschherz, für sich, aus seinen natürlichen Verbindungen gelöst und durch einen künstlichen Kreislauf ernährt, zu untersuchen. Dem schienen sich aber unüberwindliche Hindernisse entgegenzustellen. Wenn man das Herz des Warmblüters künstlich zu durchströmen versucht, sodaß das Blut durch rechten Vorhof und Ventrikel in die Lungen und von diesen in den linken Vorhof und Ventrikel gelangt, oder wenn man — um nur das linke Herz zu benutzen — das Blut durch eine Lungenvene in den linken Vorhof ein- und aus der Aorta ausströmen läßt, so stellt — während man das Froschherz viele Stunden schlagend erhalten kann — das Herz des Säugetiers schon nach wenigen Minuten seine Tätigkeit ein. Der Grund hierfür ist einmal, daß die Organe des Kaltblüters viel resistenter sind als die des Warmblüters (dies zeigt sich an allen aus dem Körper herausgenommenen Organteilen), dann aber auch, daß der Herzmuskel des Frosches von der Herzhöhle aus (durch die zwischen die Muskelbalken sich erstreckenden Spalten) ernährt wird, der Herzmuskel des Säugers dagegen durch die aus dem Anfangsteil der Aorta entspringenden Arteriae coronariae; diese müssen aber durch einen reichlichen Blutstrom unter hohem Druck durchströmt werden, wenn die Kraft des Herzmuskels nicht sofort nachlassen bezw. erlahmen soll. Den Kunstgriff, das Warmblüterherz durch Durchströmung der Arteriae coronariae von der Aorta aus zu ernähren, hat erst LANGENDORFF zu benutzen gelehrt und dadurch die physiologische Graphik um eine glänzende, die mannigfaltigsten Resultate zeitigende bezw. ermöglichende Methode bereichert*).

Das Verfahren, dessen sich LANGENDORFF in neuester Zeit bedient, ist folgendes**):

Das Tier (am besten eignen sich zu den Versuchen Katzen) wird narkotisiert, aufgebunden und, nachdem eine Kanüle in die eine Karotis eingeführt worden, verbluten gelassen. Das aufgefangene Blut wird defibriniert und mit zwei Teilen 0,75 NaCl-Lösung oder besser noch mit RINGER-Lösung (s. unten) gemischt. Der Thorax wird weit geöffnet, und das Perikard breit gespalten. Nunmehr wird in die Aorta, nahe dem Herzen, eine Kanüle eingebunden, wobei darauf zu achten ist, daß die Spitze der Kanüle nicht zu nahe an die Semilunarklappen herangeschoben wird, weil dadurch ihre Schlußfähigkeit leiden könnte. Jetzt wird das Herz völlig ausgeschnitten und mit warmer Kochsalzlösung von der Aorta aus möglichst blutfrei gespült. Es empfiehlt sich, die völlige Entleerung durch sanftes Drücken zu unterstützen. Das so vorbereitete Herz wird vermittelst der WESTIENschen Anschlußkanüle mit dem Durchströmungsapparat in Verbindung gebracht. Die WESTIENsche Anschlußkanüle zeigt Fig. 143 (nach einer mir freundlichst von Herrn Professor LANGENDORFF zur Verfügung gestellten Zeichnung). Den Durchströmungsapparat zeigt Fig. 144 (schematisch) und 145 und 146 (nach Photographien von Herrn Professor LANGENDORFF). Eine Blechwanne, die als Wasserbad dient, trägt an ihrer einen schmalen Wand die warme feuchte Kammer für das Herz. Dieselbe ist dadurch geschaffen, daß diese schmale, zum Zwecke besserer

---

*) LANGENDORFF, Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. PFLÜGERS Archiv. Bd. 61, S. 291.

**) MÜLLER, Studien über die Quelle der Muskelkraft. VERWORNS Zeitschrift, Bd. 3, S. 282.

Wärmeausgleichung aus Wellblech verfertigte Wand in der Mitte halbbogenförmig eingebogen ist. Durch ein Glasfenster und einen Glimmerdeckel wird die Kammer gegen die Zimmerluft abgesperrt. An der entgegengesetzten Schmalseite sind, zum größten Teil in das Wasserbad versenkt, zwei zylindrische Gefäße, die Reservoire für die Durchströmungsflüssigkeit, befestigt, die nach unten in rechtwinklig abgebogene Glasröhren auslaufen. Diese Glasröhren sind durch Kautschukschläuche mit

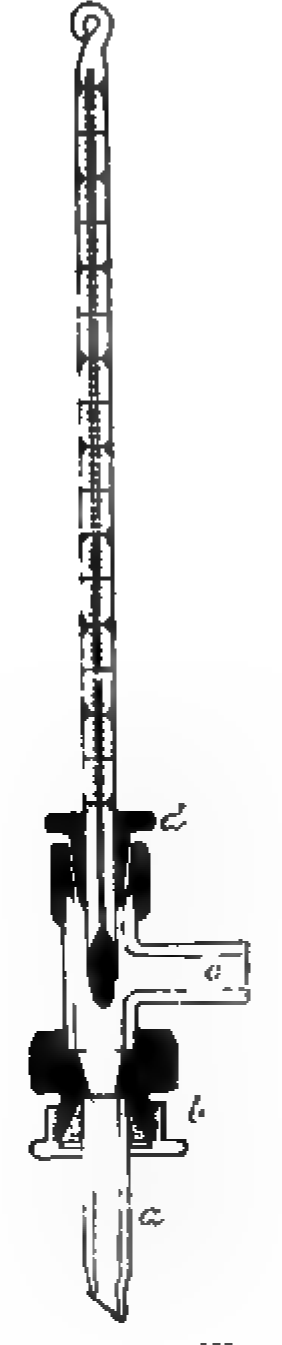


Fig. 143. WESTIENsche Anschlußkanüle.

Fig. 144. LANGENDORFFsches Verfahren (schematisch).

einem T-Stück verbunden, welches einen Dreiweghahn trägt und die Verbindung mit der Anschlußkanüle und dem Herzen herstellt. Der Dreiweghahn gestattet, nach Wahl eines der beiden Reservoire mit dem Herzen in Kommunikation zu bringen oder beide gegen das Herz abzuschließen. Zur Regulierung der Durchströmung ist an der Schlauchverbindung zwischen T-Stück und Anschlußkanüle eine Schraubenklemme vorgesehen. Die Temperatur der durchströmenden Flüssigkeit wird direkt

vor ihrem Eintritt ins Herz durch ein der Anschlußkanüle als Stopfen aufgesetztes Thermometer gemessen. Auch in das Wasserbad, das durch eine Gasflamme geheizt, und dessen Wärme durch einen Thermoregulator konstant gehalten wird, taucht ein besonderes Thermometer. Die Reservoire sind oben durch einen großen, doppelt durchbohrten Kautschukstopfen luftdicht abgeschlossen. Die eine Bohrung trägt einen Fülltrichter mit Hahn, dessen Rohr bis nahe an den Boden des Gefäßes reicht. In die zweite Bohrung ist eine dicht unter dem Stopfen endigende Glasröhre eingesetzt, in welche ein Hahn mit doppelter (Längs- und Quer-) Bohrung eingeschaltet ist. Der für die Durchströmung nötige Druck wird von einer großen Flasche geliefert, die aus einer Sauerstoffbombe unter Druck mit Sauerstoff gefüllt wird. Durch allmähliches Füllen der Flasche mit Wasser aus dem Rohr der Wasserleitung kann der Druck sehr konstant erhalten werden. Er wird gemessen durch ein Quecksilbermanometer, das sowohl mit der Druckflasche wie mit den Reservoiren kommuniziert. Die Verbindung der Reservoire mit dem Druckgefäß geschieht durch die Röhren, welche in die zweite Bohrung des Kautschukstopfens eingesetzt sind. Sollen die Reservoire durch die Fülltrichter gefüllt werden, während der Apparat unter Druck und in Tätigkeit ist, so hat man nur nötig, den Hahn der Glasröhre so zu stellen, daß die Reservoire durch die Längsbohrung des Hahnes mit der äußeren Luft kommunizieren. Am Boden der feuchten Kammer für das Herz befindet sich ein Glastrichter, um die aus dem Herzen ausfließende Flüssigkeit in einer untergestellten WOULFFschen Flasche zu sammeln. Mittels eines Glashahnes kann das Abfließen zeitweilig sistiert werden, was beim Wechseln der Sammelflasche erwünscht ist; die abfließende Flüssigkeit sammelt sich inzwischen im Auffangtrichter. Als Ernährungsflüssigkeit dient entweder eine Blut-Kochsalzmischung (1 Teil defibriniertes Katzenblut auf 2 Teile 0,75 % NaCl-Lösung) oder „RINGER-Lösung“: 0,8 % NaCl, 0,02 % $CaCl_2$, 0,01 % KCl, 0,01 % $NaH(CO_3)$ enthaltend — oder am besten eine Mischung von 1 Teil Blut und 2 Teilen RINGER-Lösung. Die Ernährungsflüssigkeit wird vor dem Versuch mit Sauerstoff aus der Sauerstoffbombe gesättigt, und ebenso in die aus dem Herzen fließende Lösung aus der

Fig. 145. LANGENDORFFscher Apparat.

Bombe beständig Sauerstoff eingeleitet. Die graphische Registrierung der Herztätigkeit erfolgt dadurch, daß die Verkürzungen aufgezeichnet werden, die der Längsdurchmesser der Kammern bei der Systole erfährt. Hierzu wird ein Luftkapselsystem angewandt. Die Aufnahmekapsel *H* (Fig. 144) besteht aus einem mit Riefen versehenen leichten Metallring von 8 mm Breite und 46 mm Durchmesser. Dieser ist auf beiden Seiten mit Kautschukmembranen überkleidet. Die vordere Membran *i i* trägt eine dünne metallene Pelotte, an der sich ein kleiner, zur Befestigung des Fadens *l l* dienender sogenannter „Laternenkopf" *k* befindet. Die hintere Membran ist zentral durchlocht. Auf sie ist eine ebenfalls durchlochte, mit einem Abzugsrohr versehene Platte so aufgeklebt, daß das Innere des Ringes mit dem Abzugsrohr kommuniziert. Die ganze Vorrichtung ist in ein dreiseitiges Metallprisma eingesetzt, das durch eine Mikrometervorrichtung fein eingestellt werden kann. Das Abzugsrohr reicht ein Stück weit aus dem Prisma heraus und wird mit dem zu einer MAREYschen Kapsel führenden Schlauche *n* verbunden. Die ebenfalls prismatische Hülse des Mikrometers ist am Stativ *P* verstellbar angebracht. Das Herz befindet sich in der oben beschriebenen Kammer. Der mittels eines Metallhäkchens an seiner Spitze befestigte Faden *l l* ist durch die untere Öffnung der Wärmekammer durchgezogen und geht über eine ebenfalls am Stativ verstellbare, unter der Wanne aufgestellte, sehr leicht bewegliche Rolle *G* zur Aufnahmekapsel. Hier ist er durch den Laternenkopf *k* durchgezogen, dergestalt, daß, wenn das Häkchen im Herzen befestigt ist, und die Herzkanüle ihre definitive Lage erhalten hat, der Faden einfach angezogen und durch eine Schraubendrehung festgestellt werden kann. Die günstigste Spannung bringt man nachträglich durch grobe Verstellung der Aufnahmekapsel am Stativ und durch die mikrometrische Einstellung zustande.

Fig. 146. LANGENDORFFscher Apparat nach Entfernung des Blechkastens.

Gottlieb und Magnus haben einen etwas anderen Registrierapparat benutzt als Langendorff. Mittels der Langendorffschen Vorrichtung kann man sehr gut die Zahl und den Rhythmus der Herzschläge registrieren; über die Volumänderungen erhält man insofern Auskunft, als der Schreibapparat die Längenveränderungen des Herzens aufschreibt; über die Änderungen der Spannung aber erfährt man bei dieser Versuchsanordnung nichts. Das letztere suchten Gottlieb und Magnus dadurch zu erreichen*), daß sie vom Vorhof aus in den linken Ventrikel einen an einem Glasrohr befestigten Ballon einführten, der für die Volumschreibung aus sehr dünnem, nachgiebigem, für die Druckschreibung aus stärkerem Gummi bestand. Für die Druckschreibung wird durch Aufblasen der Innendruck soweit erhöht, daß der Ballon bei der Systole des Ventrikels nicht zusammengedrückt wird: der Ballon gibt in diesem Falle die Änderungen der Spannung bei gleichbleibendem Volumen wieder, erzeugt also eine isometrische Kurve**). Der Katheter wird, wie bemerkt, vom linken Vorhof aus eingeführt. Es geschieht dies durch eine Öffnung, welche durch einen schnellen Scherenschnitt im linken Herzohr bezw. im linken Vorhof angelegt wird. Ein solcher Schnitt stört weder Koordination noch Rhythmus der Herztätigkeit. Die Ballons werden so verfertigt, daß an einer Glaskanüle von mittlerer Weite eine Art Schlinge aus umsponnenem Kupferdraht angebracht, und darüber Gummi (Fingerling aus Kondomgummi für die Volumschreibung — sogenannter Patentgummi für die Spannungsschreibung) gespannt wird, der mit Hilfe von Seidenumwickelung luftdicht festgebunden wird. Die Drahtschlinge verhindert, daß beim Zusammendrücken des Ballons Teile der Gummiwand sich vor die Öffnung der Glaskanüle legen und so ventilartig den Ballon abschließen. (Die Ballons müssen von Zeit zu Zeit auf ihre Dichtigkeit geprüft werden.) Die Verbindung der Herzkanülen mit den registrierenden Apparaten geschieht durch dickwandigen Gummischlauch oder durch Bleirohr (lichte Weite mindestens 3 mm). Das ganze Schlauchsystem einschließlich der Herzkanüle wird für „isotonische“ oder „isometrische“ Bedingungen mit wechselndem Druck versehen. Dies geschieht in einfachster Weise mit Hilfe einer gut schließenden Spritze (eventuell einer Spritze nach Art der Radfahrerpumpen); die Höhe des Innendruckes wird an einem kleinen Quecksilbermanometer abgelesen, das dann vor dem Beginn des eigentlichen Versuches durch eine Schlauchklemme von der Schlauchleitung abgesperrt wird, damit es nicht mit dem Registrierapparat interferiere. Als Registrierapparat dient für die Volumschreibung eine Mareysche Kapsel oder ein Pistonrekorder***) nach Hürthle oder Brodies Bellowsrekorder†), für die Druckschreibung Hürthles Gummimanometer.

Langendorff betont, daß die Registrierung der Tätigkeit des isolierten Warmblüterherzens außerordentlich einfach und auch dem Ungeübten ohne weiteres möglich sei. Immerhin ist bei dem ganzen Verfahren sehr sorgfältig und vorsichtig vorzugehen. Ich schildere daher im

*) Gottlieb u. Magnus, Digitalis und Herzarbeit. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 51, S. 30.

**) Weit geeigneter ist die Füllung des Ballons, der Schlauchleitung, des Registrierapparates (Gummimanometers) mit einem inkompressiblen Medium, i. e. mit Wasser.

***) Vgl. Hürthle, Beiträge zur Hämodynamik, VIII. Kritik des Lufttransmissionsverfahrens. Pflügers Archiv, Bd. 53, S. 301.

†) Brodie, On recording variations in volume by air transmission, a new form of volume recorder. Journal of physiology, Vol. 29, S. 473.

folgenden den genauen Verlauf der einzelnen Manipulationen. Man benutzt zu den Versuchen am besten Katzenherzen; man kann natürlich auch Kaninchen- oder Hundeherzen gebrauchen, aber dieselben — namentlich die Hundeherzen — sind bedeutend empfindlicher als die Katzenherzen, wenn auch durchaus nicht so, daß sie das Verfahren etwa besonders schwierig oder heikel machten. (H. E. HERING benutzt zu Versuchen am isolierten Herzen hauptsächlich Hunde, nimmt aber das Herz nicht aus dem Körper heraus, sondern führt dem in situ gebliebenen Herzen unter Druck (aus einer hochgestellten MARIOTTEschen Flasche) durch ein Schlangenrohr erwärmtes Blut in die Aorta, i. e. in die Arteriae coronariae, zu; die Bewegungen der einzelnen Herzabteilungen werden mittels über Rollen gehender Fäden durch Schreibhebel aufgeschrieben*).) Die Katze wird vor dem Aufbinden narkotisiert. Dies geschieht am einfachsten dadurch, daß man über die am Boden befindliche Katze eine große, schwere Glasglocke stülpt und unter die Glocke ein mit Äther getränktes Tuch schiebt. Das Tier ist bald betäubt (nach wenigen Minuten schon); es wird, sowie es schlaff zu werden beginnt (den Kopf sinken läßt etc.) herausgenommen und aufgespannt. Chloroform ist bei Katzen zu vermeiden, da ihr Herz gegen dasselbe besonders empfindlich ist; Morphin betäubt zwar die Katze, erzeugt aber starke Reflexübererregbarkeit. Der aufgespannten Katze wird in gewöhnlicher Weise in die eine Karotis eine Kanüle eingebunden, und das Blut aufgefangen. Das Blut wird defibriniert und mit 2 Teilen RINGER-Lösung gemischt. Die Zusammensetzung der RINGER-Lösung s. oben (S. 857). Das Blut muß sorgfältig koliert sein, darf keine Gerinnsel oder sonstige feste Partikel enthalten. Man stellt das kolierte Blut bezw. die Blut-RINGER-Mischung vorläufig in einen Wärmeschrank oder ins Wasserbad von 38° C Temperatur, damit es warm bleibt. Man kann auch von der Vena jugularis her das Tier, nachdem man die Hauptmasse des Blutes (soviel eben ausfließt) aus der Karotis aufgefangen hat, mit RINGER-Lösung durchspülen, und zwar läßt man (mittels Trichter und Schlauchleitung) $^2/_{13}$ des Körpergewichtes auf 38° C vorgewärmte RINGER-Lösung einfließen: man erhält so eine größere Menge Blut als bei bloßer Eröffnung der Karotis. Während des Verblutens stirbt das Tier. Nachdem der letzte Atemzug vorüber ist, eröffnet man rasch den Thorax, indem man die Rippen rechts und links breit wegschneidet. Man hat sich zu hüten, noch während der Atembewegungen eine der großen Venen anzuschneiden, weil sonst leicht Blut in die Venen und in das Herz aspiriert werden kann. Man legt nun den Anfangsteil der Aorta frei und schlingt um sie in einiger Entfernung von den Semilunarklappen einen starken Faden, schneidet einen zipfelförmigen Schlitz in das Gefäß ein, schiebt die Aortenkanüle (eine möglichst weite Glaskanüle) ein und bindet sie fest. Es muß dabei sorgfältigst vermieden werden, daß in der Kanüle oder in der Aortenwurzel eine Luftblase bleibt; denn wird die Luft später (durch Druckerzeugung) in die Koronararterie geschoben, so bleibt sie in den feineren Verzweigungen derselben stecken und macht die Durchspülung illusorisch: das Herz ist verloren. Man setzt am besten die Aortenkanüle mit einem kurzen Gummischlauch auf eine mit warmer RINGER-Lösung gefüllte Spritze, füllt die Kanüle sowie auch die Aortenwurzel mit RINGER-Lösung und bindet nun die Kanüle fest, am besten mit zwei Fäden (das doch ziemlich schwere Herz ist ja im Versuch allein an der Aortenkanüle aufgehängt). Durch

*) Vgl. GROSS, Die Bedeutung der Salze der RINGERschen Lösung für das isolierte Säugetierherz. PFLÜGERS Archiv, Bd. 99, S. 268.

sanftes Drücken des Spritzenstempels spült man das Blut aus den Koronargefäßen aus, sodaß später kein Gerinnsel störend wirken kann. Die Herzhöhlen sucht man durch sanftes Streichen von etwa noch vorhandenem Blut zu entleeren. Dann wird das Herz ausgeschnitten, die Aortenkanüle mit einer Pravazspritze bis an den Rand mit RINGER-Lösung gefüllt (man sieht sorgfältig nach, ob keine Gerinnselchen in der Kanüle vorhanden sind, bezw. entfernt sie durch öfteren Wechsel der RINGER-Lösung mit einer Pravazspritze) und setzt nun die Aortenkanüle unter Vermeidung von Luftblasen an die Anschlußkanüle an, nachdem man vorher die Blutmischung in die Reservoire gebracht und die Leitungen nach der Kanüle, sowie die Anschlußkanüle selbst gefüllt hat. Der Wärmekasten, der den Durchströmungsapparat und die Herzkammer enthält, muß schon stundenlang vor dem beabsichtigten Beginn des Versuches angeheizt und seine Temperatur auf 38° C eingestellt werden (die große Wassermasse erwärmt sich nur sehr langsam). Die Füllung der Blutreservoire erfolgt nach Öffnung der Hähne durch die an die letzteren angeschmolzenen Ansatztrichter. Nach erfolgter Füllung werden die Hähne geschlossen und es wird auf die Flüssigkeitsoberfläche Druck ausgeübt, der die Nährflüssigkeit durch die Schlauchleitung nach der Anschlußkanüle treibt. Vor der Anschlußkanüle befindet sich eine Klemme *K*, die durch eine Schraube ganz verschlossen oder beliebig weit geöffnet werden kann. Der Druck auf die Nährlösung wird durch Sauerstoff ausgeübt, der also gleichzeitig die Arterialisierung der Blutflüssigkeit besorgt. Zur Druckerzeugung dient eine Sauerstoffbombe; an derselben ist ein fein regulierbares Reduktionsventil*) angebracht, das durch Schlauch mit einer großen Glasflasche verbunden ist, die mit Sauerstoff gefüllt wird. Aus dem die Glasflasche verschließenden Gummistöpsel führt ein Glasrohr ab, das sich bald gabelt; der eine Arm, ein durch Hahn oder Quetschklemme abstellbarer Gummischlauch, führt, sich weiter gabelnd, zu den Reservoiren (an oben seitlich in dieselben eingeschmolzene Röhren), der zweite Arm dient dazu, die aus dem Herzen abgelaufene Nährflüssigkeit vor dem Wiedereinfüllen in die Reservoire mit Sauerstoff zu sättigen. Durch den Gummistopfen führt schließlich noch ein drittes Glasrohr, das durch einen Schlauch mit der Wasserleitung verbunden ist; man läßt soviel Wasser in die Flasche eintropfen, als Tropfen aus dem Herzen ausfließen: dadurch kann man den Druck der Nährflüssigkeit ganz konstant erhalten**). Der Druck soll ungefähr 100 mm Hg betragen; er wird durch ein in die Schlauchleitung eingefügtes (am Kasten montiertes) Hg-Manometer gemessen. Die ganze Anordnung zeigt Fig. 147. Die Klemme *K* wird so gestellt, daß das Blut aus dem Herzen nicht im Strahle, sondern nur tropfenweise abfließt. Die Koronarvenen münden im rechten Vorhof; das Blut fließt aus diesem bezw. aus den an ihm sitzenden Hohlvenenstümpfen in den untergesetzten Behälter oder Trichter ab (es kann auch unter Zubindung der übrigen Venen eine Kanüle in die untere Hohlvene eingebunden werden). Der Abfluß aus dem Vorhof muß frei sein, damit dessen Zusammenziehungen das hineingelangende Kranzvenenblut nicht in den rechten Ventrikel, sondern nach außen schaffen. Die aus dem Herzen abfließende Nährflüssigkeit kann gemessen, und damit ein Maßstab für die Weite der Koronargefäße gewonnen werden. Die abgeflossene Nährlösung

*) Vom Mechaniker HENNING des physiologischen Institutes zu Erlangen geliefert.

**) GOTTLIEB und MAGNUS benutzen zur Regulierung des Druckes ein in die Rohrleitung eingeschaltetes Quecksilberventil.

wird (nach Arterialisieren durch Sauerstoffdurchleitung) in das entsprechende Reservoir zurückgegossen. Es ist natürlich sorgfältig darauf zu achten, daß nicht etwa ein Reservoir sich ganz entleere, weil dann Luft bezw. Sauerstoff in die Aortenkanüle gelangt und die Zirkulation unterbricht. Zur Nachfüllung der Reservoire schließt man die obenerwähnte Klemme K, öffnet den dem Reservoir aufgesetzten Hahn, nimmt den Druckschlauch (von der Druckflasche her) ab und gießt die Flüssigkeit durch den Trichter ein; dann schließt man den Hahn, stellt den Druck von 100 mm Hg wieder her und öffnet K wieder bis genau zur vorigen Weite.

Der von LANGENDORFF konstruierte Apparat samt der WESTIENschen Anschlußkanüle, sowie der Aufnahmetrommel samt Führung und Mikro-

Fig. 147. Anstellung des LANGENDORFFschen Versuches.

meterschraube wird vom Mechaniker WESTIEN in Rostock hergestellt. Den von GOTTLIEB und MAGNUS benutzten Apparat liefert die Firma CASELLA in Heidelberg*). Bei letzterem Apparat ist der schmale Luftraum, in welchem das Herz schlägt, derart in das Wasserbad eingebaut, daß er von drei Seiten von auf Korpertemperatur erwärmtem Wasser umgeben ist. Nach vorne zu ist der Luftraum durch eine dicke, herausziehbare Glasplatte abgeschlossen, hinter der man das Herz schlagen sieht. (Das Anlaufen des Glases kann man durch Benetzen mit Lysoform vermeiden.) Der Luftraum wird noch besonders durch eine kleine Flamme, die durch einen im Luftraum eingefügten Thermoregulator reguliert wird, erwärmt. Dadurch wird erreicht, daß das Herz während des ganzen Versuches sich in vollständig konstanter Außentemperatur befindet.

*) Die gelieferte Zinkwanne läßt man zur Verhütung des Rostens mit Ölfarbe überziehen.

Auf den Boden des Luftraumes setzt man einen Glasdreifuß und auf diesen eine weite Porzellanschale, in der das Blut aufgefangen wird: dadurch bleibt auch das aus dem Herzen ausströmende Blut warm, während es, wenn es außerhalb des Apparates (unter dem Herzraum) aufgefangen wird, stark abkühlt. Falls man nach LANGENDORFF oder HERING in die Herzspitze ein Häkchen einführen und mit Aufnahmetrommel oder direkt mit Hebelübertragung die Herzbewegungen aufschreiben will, läßt man an der Rückwand des Herzraumes, unterhalb des Herzens einen Halter anbringen, der in einer Zange ein sehr leicht drehbares Messingrädchen trägt, das genau unter der Herzspitze sich befindet. Um dieses Rädchen wird der von dem Herzhäkchen kommende Faden geschlungen und durch eine in die Glasplatte in entsprechender Höhe gebohrte Öffnung heraus (zur Aufnahmetrommel etc.) geleitet. GOTTLIEB und MAGNUS führen, wie oben bemerkt, eine mit Ballon versehene Glasröhre in die Ventrikelhöhle ein. Bei ihrem Apparat wird der Herzluftraum durch eine starke Glasplatte mit fünf engen runden Öffnungen bedeckt. Durch die mittelste Öffnung kommt die T-förmige Ansatzkanüle (zur Verbindung mit der Aortenkanüle); sie wird — nachdem bei der Füllung die Luft durch die Nährflüssigkeit vertrieben ist — mit einem Kork fest verschlossen. Von der Ansatzkanüle geht ein kurzes Seitenrohr ab; an dieses kann man einen längeren Gummischlauch (mit Quetschhahn) ansetzen, der zu der einen seitlichen Öffnung durch die Verschlußplatte herausführt, und mittels dessen man Flüssigkeit aus den Reservoiren herauslassen kann. (Man kann so die in der Rohrleitung befindliche normale Nährlösung durch Giftlösung oder umgekehrt ersetzen.) Durch die zweite seitliche Öffnung der Verschlußplatte wird die Herzsonde durchgeführt und durch einen übergezogenen Gummischlauch in der Öffnung festgesteckt. In der vorderen Öffnung steckt ein Thermometer; durch die hintere Öffnung führt der Kopf der oben mehrfach erwähnten Schraubenklemme *K*. In einer Ecke des Deckels ist schließlich noch eine Öffnung für die Einführung des Thermoregulators II angebracht. Es ist darauf zu sehen, daß die „Anschlußkanüle“, an der ja das Herz durch die Aortenkanüle aufgehängt wird, unverrückbar befestigt wird, wozu mir die WESTIENsche Anschlußkanüle des LANGENDORFFschen Apparates geeigneter erscheint als die aus Glasteilen bestehende GOTTLIEB-MAGNUSsche Vorrichtung.

12. Das Hering-Bocksche Verfahren zur Isolierung des Herz-Lungen-Koronarkreislaufes. Der Wunsch, die Tätigkeit des Warmblüterherzens abgetrennt von dem Einfluß des Gefäßsystems zu untersuchen, hat zwei Forscher fast gleichzeitig, unabhängig voneinander, zu einer Methode geführt, bei der das Herz nicht, wie bei dem LANGENDORFFschen Verfahren, gänzlich aus dem Körper entfernt wird, sondern wo unter Erhaltung der natürlichen Durchströmung der Herzhöhlen und der Arterilisation des Blutes durch die Lungen der ganze große Kreislauf ausgeschaltet wird, indem die Brustaorta nach Abbindung sämtlicher übriger abgehender Arterien durch die Karotis mit einer Vena jugularis verbunden wird.

Das Verfahren von H. E. HERING*) ist folgendes: Nach Einbindung einer U-förmigen Kanüle in das zentrale Ende der einen Karotis und der

*) H. E. HERING, Methode zur Isolierung des Herz-Lungen-Koronarkreislaufes bei unblutiger Ausschaltung des ganzen Zentralnervensystems. PFLÜGERS Archiv, Bd. 72, S. 163.

gleichseitigen Jugularis werden die Aorta und Arteria subclavia dextra und sinistra abgebunden, während mit der anderen Karotis ein Manometer in Verbindung gebracht wird. Das Blut zirkuliert nun innerhalb folgenden Kreises: Linker Ventrikel, Aorta adscendens, Truncus anonymus, Karotis, U-förmige Kanüle, Vena jugularis, rechter Vorhof, rechter Ventrikel, Lungengefäße, linker Vorhof, linker Ventrikel; außerdem besteht der Koronarkreislauf. Die venösen Gefäße werden nicht abgebunden, weil sich dies nicht als nötig erwiesen hat. Bei dieser Methode wird dadurch, daß alle das Blut vom Herzen abführenden Arterien unterbunden sind, die Funktion des zentralen Nervensystems total ausgeschaltet. Bei der Abbindung der arteriellen Gefäße kommt es darauf an, zu vermeiden, daß die Blutdrucksteigerung eine zu große wird. Man kann dies auf folgende Weise erreichen: Es wird, nachdem die U-Kanüle eingebunden ist, die Aorta (peripher oder zentral von der Arteria subclavia sinistra) für eine Viertelstunde abgeklemmt. Wird dann die Aorta geöffnet, und nun die Arteria subelavia dextra und sinistra abgebunden, so ist die Blutdrucksteigerung bedeutend geringer, als wenn man die Aorta vorher nicht für einige Zeit abgeklemmt hat, weil nunmehr das Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata gelähmt ist. Man kann sich noch verschiedener anderer Mittel bedienen, um die Blutdrucksteigerung zu vermindern: Durchschneidung der Medulla oblongata, Trennung der beiden Splanchnici, Abklemmung der Vena portae oder Vena cava inferior, Entnahme einer größeren Blutmenge etc. — Wegen der anämischen Lähmung der Zentren der Medulla oblongata muß natürlich künstliche Atmung gemacht werden. Die Methode ist am bequemsten am Kaninchen auszuführen, bei dem die großen Gefäße ohne Eröffnung des Thorax erreichbar sind. Der Herzschlag ist nach erfolgter Abtötung des Zentralnervensystems auffallend regelmäßig; an der Blutdruckkurve sind nur die durch die künstliche Respiration bedingten Atemschwankungen bemerkbar; setzt man die künstliche Respiration aus, so sieht man in großer Einförmigkeit die Pulse an der Blutdruckkurve ausgeprägt, die sich als eine Wellenlinie von seltener Regelmäßigkeit dahinzieht. (Man kann verhältnismäßig sehr lange die künstliche Ventilation aussetzen, bevor das Blut deutlich venös wird, bezw. eine wesentliche Änderung an Herzschlag und Blutdruck eintritt.) In sehr einfacher Weise kann man an dem Herzlungenpräparat den Blutdruck steigern, indem man die mit der Autotransfusionskanüle verbundene Karotis abklemmt. Man kann hierbei den Einfluß der Blutdrucksteigerung auf die Herzaktion prüfen bezw. kann (unter Einschaltung eines Maximumventils) den maximalen Druck, den das Herz zu erzeugen vermag, also die „absolute Kraft des Herzens“ bestimmen. Man kann weiterhin alle zentrifugalen Herznerven an dem Herzlungenpräparat mit Erfolg reizen; ebenso besteht die Möglichkeit, die Vasomotoren der Lungengefäße und der Koronargefäße künstlich in Erregung zu versetzen.

Bei der Methode von Bock*) wird das Blut ebenfalls (nach Unterbindung aller übrigen Arterien) aus der Karotis in die Vena jugularis geleitet; an der Verbindungsleitung zwischen Karotis und Jugularis wird aber ein mechanischer Widerstand eingeschaltet, der den Widerstand der Gefäße ersetzt und auf ähnliche Weise wie diese bewirkt, daß der Blut-

*) Bock, Über die Wirkung verschiedener Gifte auf das isolierte Säugetierherz. Archiv f. exper. Pharmakol. Bd. 41, S. 151.

druck, der in der Karotis den normal-hohen Wert hat, bis auf den gewöhnlichen Venendruck, d. h. bis auf einige wenige Kubikzentimeter Wasserdruck herabsinkt. Da das Blut durch ein Röhrensystem hindurchzufließen hat, ist es notwendig, die Koagulation zu verhindern. Dies geschieht durch Einspritzung von Blutegelextrakt. (Für je 1 kg Kaninchen werden die Köpfe von 3 Blutegeln abgeschnitten, mit trockenem Sand zerrieben, und 3 ccm 0,7 $^0/_0$ NaCl-Lösung hinzugefügt; das Gemisch wird 2 Stunden lang unter Umrühren stehen gelassen, dann zentrifugiert, und die klare Flüssigkeit zur intravenösen Injektion benutzt. Der Rest wird erneut mit einer größeren Menge Kochsalzlösung angesetzt und mehrere Stunden stehen gelassen; dieser zweite Auszug dient zur Füllung der Röhren des Widerstandsapparates und des Manometers.) Die Einspritzung des Blutegelextraktes darf erst nach Ausführung aller Operationen stattfinden, weil sonst zu starke Blutung aus den kleinsten Gefäßen stattfindet. Zu den Versuchen eignen sich am besten große Kaninchen von mindestens 2,5 kg Gewicht. Zunächst wird in gewöhnlicher Weise eine Trachealkanüle angelegt. Hierauf wird der Schnitt bis zur Mitte des Sternums verlängert; man durchschneidet den sternalen Teil des Musculus pectoralis major und trennt die Insertionen des Musculus sternocleidomastoideus wie

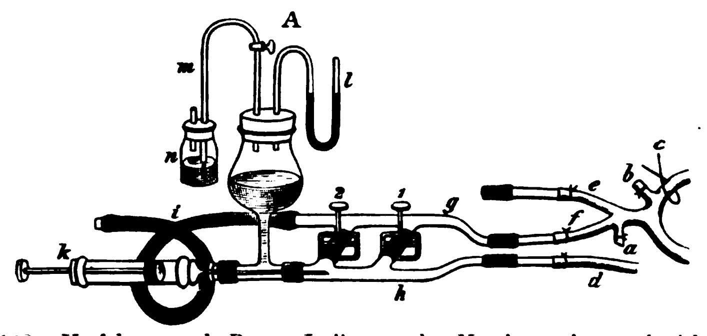


Fig. 148. Verfahren nach Bock; Isolierung des Herzlungenkoronarkreislaufes.

auch die der Prätrachealmuskeln vom Sternum los. Hierauf wird gerade oberhalb der ersten Rippe eine straffe Ligatur um das Sternum gelegt, und der oberhalb der Ligatur liegende Teil mittels einer Knochenzange abgekniffen. Ferner unterbindet man die Arteria subclavia dextra und sinistra (*a* und *b* der Fig. 148) und arbeitet sich sodann dicht an der Art. subclavia sin. mit stumpfen Instrumenten bis um die Aorta herum, um welche man eine Ligatur, *c*, legt. Diese wird zunächst nicht zusammengeschnürt, sondern bleibt bis später liegen. Nun wird die Vena jugularis (*d* in der Figur) an der einen Seite präpariert; man arbeitet sich tief gegen den rechten Vorhof hinab, führt eine möglichst große Kanüle in die Vene ein und schiebt sie tief hinab. Die Kanüle muß so groß wie möglich sein, damit der Widerstand hier nicht zu groß wird; sie muß möglichst tief hinabgeführt werden, damit Torsion und Zerreißung des Gefäßes vermieden werden. Schließlich wird die Arteria carotis beiderseits präpariert. Nun wird die künstliche Respiration eingeleitet, und die eine Karotis (*e*) mit einem Quecksilbermanometer (oder auch einem Gummimanometer) verbunden. In die andere Karotis (*f*) wird eine Kanüle eingeführt, und diese mit dem Widerstandsapparat verbunden. Dieser besteht aus zwei symmetrischen Röhren, *g* und *h*, deren jede mit zwei Seitenröhren versehen ist. Das eine Ende von *g* ist mit

der in *f* angebrachten Kanüle, das andere mit einem langen, dünnwandigen Kautschukschlauche *i* verbunden, der durch einen gläsernen Stöpsel geschlossen ist. Die Seitenröhren von *g* sind mit den Seitenröhren von *h* durch zwei dünne kurze Kautschukschläuche verbunden; an jedem der letzteren ist eine feine Klemmschraube, *1* und *2*, angebracht. Das eine Ende von *h* ist mit der in die Vena jugularis, *d*, eingeführten Kanüle verbunden, das andere steht mittels eines Kautschukschlauches mit dem Apparate *A* in Verbindung. Dieser trägt nach abwärts eine T-Röhre, deren einer Zweig mit *h*, der andere mit der Spritze *k* verbunden ist, deren Stilet (s. die Figur) ziemlich weit in *h* hineinreicht. Nach oben endet die T-Röhre mit einer Kugel, die mittels eines doppeltdurchbohrten Stopfens geschlossen ist. Durch die eine Bohrung steht die Kugel mit dem Hg-Manometer *l* in Verbindung, durch die andere führt die gebogene Röhre *m*, die mit einem Hahn versehen ist und unter Wasser in die Flasche *n* ausmündet. — Vor dem Gebrauche wird der Apparat mit verdünntem Blutegelauszug gefüllt, sodaß die Röhren *g* und *h* nebst dem Schlauche *i* luftblasenfreie Flüssigkeit enthalten, die ein wenig in die Kugel von *A* hinaufreicht, wie es die Figur zeigt. Darauf werden die Klemmschrauben *b* und *a* zugeschraubt, und man verbindet *g* mit der Karotiskanüle (*f*) und *h* mit der Venenkanüle (*d*), indem man die Kanülen mit verdünntem Blutegelauszug füllt. Nun schraubt man die Klemmschraube *1* ein wenig auf, worauf ein Teil des Blutes aus der linken Herzkammer durch die Karotis nach *g* und von hier aus durch den der Klemmschraube *1* entsprechenden Kautschukschlauch nach *h* und wieder in die Vena jugularis fließt. Schnürt man jetzt die um die Aorta liegende Ligatur *c* zu, so passiert die gesamte, vorher durch die Aorta fließende Blutmenge durch die allein offenstehende Karotis *f* und die Widerstandsröhren bei *1* und *2* und gelangt durch *h* in die Vene *d*. Als erste Wirkung der Unterbindung der Aorta sieht man eine bedeutende Steigerung des Blutdruckes. Man stellt deshalb die Schraube *2* so ein, daß der Blutdruck ungefähr seinen früheren Wert erhält. Wenn die ganze Anordnung korrekt funktioniert, so fließt das zirkulierende Blut aus der linken Herzkammer durch ein System mit konstantem Widerstand in die Vene, von hier in den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und schließlich durch die Lungen und den linken Vorhof zurück in den linken Ventrikel. Ein kleiner Teil des Blutes wird, ebenso wie unter normalen Verhältnissen, aus der Aorta durch die Vasa coronaria in den rechten Vorhof fließen. Der Kautschukschlauch *i* hat den Zweck, die Elastizität des Gefäßsystems zu ersetzen; während der Systole erweitert er sich — ähnlich wie unter gewöhnlichen Verhältnissen die Arterien — während der Diastole zieht er sich dagegen zusammen und gibt einen Teil seines Inhaltes ab. — Zur Messung des Venendrucks ist der Apparat *A* angebracht. Da das Blut in der Kugel (s. die Figur) in höherem Niveau steht als die Widerstandsvorrichtung, die ungefähr in demselben Niveau wie das Herz und die Aorta angebracht ist, so muß der Druck in der Kugel, wenn er in den Venen (wie in der Norm) ca. Null ist, negativ sein. Dieses Verhältnis läßt sich leicht mittels des Wassermanometers *m* untersuchen, welches denn auch bei allen wohlgelungenen Versuchen einen negativen Druck anzeigt. Ferner sieht man, daß der Druck in der Kugel, während das Herz arbeitet, fast nicht variiert. Es erweist sich also, daß der Schlauch *i* seine Bestimmung als Ersatz der Elastizität des Arteriensystems erfüllt, indem der Druck in den Venen sich ebenso wie unter normalen Verhältnissen konstant erhält, was nicht eintreten kann, wenn

kein kontinuierlicher Blutstrom durch die Venen fließt. — Meistens beginnt das Herz sofort, nachdem der neue Kreislauf in Tätigkeit getreten ist, regelmäßig zu arbeiten. Bisweilen zeigt sich anfangs eine gewisse Unregelmäßigkeit und Druckschwankungen, namentlich Drucksteigerung, die von der asphyktischen Reizung des Gehirns und des Rückenmarkes wegen der Unterbrechung der Blutzufuhr nach diesen Organen herrührt; nach 5—10 Minuten wird die Tätigkeit des Herzens eine regelmäßige. 20 – 30 Minuten nach Beginn des Kreislaufes ist das Zentralnervensystem total gelähmt: Abschneiden des Kopfes und Zerstörung des Rückenmarkes bringen keine Veränderung des Blutdruckes bezw. der Pulsfrequenz oder der Pulsform mehr hervor. Man könnte erwarten, daß, da die großen Venen nicht unterbunden sind, das Blut sich in den Venen, insbesondere in denen der Unterleibsorgane, anhäufe. Dies ist aber nicht der Fall, wohl hauptsächlich deshalb, weil der Druck im Venensystem nur wenige Zentimeter Wasser erreicht. Die Unterleibsorgane zeigen sich stets kontrahiert und trocken, nie in höherem Maße mit Blut angefüllt. Man kann übrigens, wenn man ganz sicher gehen will, die Vena cava inferior oberhalb der Leber unterbinden.

13. Verfahren von Newell Martin. Für den Physiologen, wie namentlich auch den Pharmakologen muß es von höchstem Interesse sein, die Arbeit des Warmblüterherzens (bezw. des linken Ventrikels), i. e. das Produkt der in der Zeiteinheit ausgeworfenen Blutmenge mal der Höhe des Aortendruckes zu messen, für den Pharmakologen insbesondere auch, die Herzarbeit unter normalen Umständen mit der Herzarbeit nach Einwirkung von Giften zu vergleichen. Über die Resultate der Versuche, die vom linken Ventrikel ausgeworfene Blutmenge zu bestimmen, ist im „Allg. Teil“ (S. 749) berichtet worden. Ein Verfahren, mittels dessen man die vom Herzen umgetriebene Blutmenge durch längere Zeit hindurch messen bezw. die Einwirkung äußerer Faktoren auf die Herzarbeit untersuchen kann, ist das von Martin und seinen Schülern geübte*). Es wird dabei aus einem Druckgefäß defibriniertes Blut in die Vena cava superior geleitet, nachdem die übrigen zum Herzen führenden Venen unterbunden sind. Die von der Brustaorta abgehenden Arterien sind sämtlich abgebunden; in die Brustaorta ist eine Kanüle eingeführt, die mit einem Schlauch verbunden ist, der das Blut in das Druckgefäß mit dem Nährblut zurückleitet. Im einzelnen gestaltet sich das Verfahren folgendermaßen**): Das Tier (Hund) wird narkotisiert, tracheotomiert und der Vagosympathikus beiderseits durchschnitten; in die beiden Karotiden werden Kanülen eingeführt. Dann wird das erste Paar der Rippenknorpel und das zwischen ihnen liegende Ende des Sternums fortgeschnitten; die Arteriae mammariae internae werden unterbunden, und künstliche Respiration wird eingeleitet; hierauf wird die ganze vordere und seitliche Brustwand fortgeschnitten. Die rechte Arteria subclavia wird unmittelbar nach ihrer Trennung von der Karotis unterbunden; die Vena cava superior wird frei präpariert, und zwei Fäden vorläufig lose um sie herumgelegt. Nun wird die linke Arteria subclavia unterbunden; während die linke Lunge sanft zur Seite gedrängt wird, wird die Aorta freigelegt, und eine

---

*) Newell-Martin, A new method of studying the mammalian heart. Studies from the biological laboratory of the John Hopkins University, Vol, 2, p. 118.

**) Martin, The direct influence of gradual variations of temperature upon the rate of beat of the Dog's Heart. Philos. Transactions, Vol. 174, p. 666.

möglichst weite, mit einem Gummischlauch armierte Kanüle eingeführt; die Kanüle ist mit defibriniertem Kalbsblut gefüllt, der Gummischlauch ist durch eine Klemme fest verschlossen. Jetzt sind sämtliche große Arterien verschlossen; es resultieren natürlich — infolge der Hirnanämie — falls das Tier nicht kuraresiert ist, heftige Erstickungskrämpfe. Zuletzt wird die Vena cava inferior über dem Zwerchfell abgebunden; ebenso wird, während die rechte Lunge nach der Mitte zu abgedrängt wird, die Vena azygos nahe ihrer Vereinigung mit der Vena cava superior ligiert. Die letzere wird dann unterhalb des Punktes, wo die Vena innominata und die Venae mammariae internae in sie einmünden, unterbunden, und eine mit defibriniertem Kalbsblut gefüllte Kanüle in sie eingeführt. Nun wird das Blut in Herz und Lungen durch defibriniertes Kalbsblut ausgewaschen und ersetzt. Das Nährblut befindet sich in einer MARIOTTEschen Flasche und wird 38° C warm gehalten. Während man es einfließen läßt, öffnet man vorübergehend die Klemmen an der Aortenkanüle und den beiden Karotiskanülen, um das Hundeblut aus allen Gefäßen herauszulassen. Die Karotiskanülen werden mit Registrierapparaten (Hg-Manometer, Gummimanometer) verbunden. Das Tier kommt (auf seinem Operationsbrett) in eine große, feuchte Kammer (einen Zinkkasten mit Glaswänden, auf dessen Boden eine Wasserschicht auf 38° C erwärmt wird). Durch die eine aus Holz gefertigte Querwand treten durch passend angebrachte Löcher die zu den Gefäßen, der Trachea etc. führenden Schlauchleitungen ein. Die aus der Aorta abführende Kanüle trägt einen langen Gummischlauch, aus dessen mit einem ∩-förmig gebogenem Glasrohr armiertem Ende das Nährblut in ein Gefäß oder einen Trichter abfließt, aus dem es direkt in das Nährreservoir zurückgeleitet wird. Das Ende des Gummischlauches kann man verschieden hoch einstellen, z. B. 130 cm hoch, wobei das Herz dann gegen einen Widerstand von 100 mm Hg zu arbeiten hat. Man kann auf diese Weise ein genaues Maß für die Herzarbeit bezw. deren Änderungen unter der Einwirkung von Pharmacis gewinnen. Die Ernährung des Herzens findet, wie bemerkt, durch defibriniertes Kalbsblut statt. Ein Übelstand ist, daß hierbei sehr häufig sich Lungenödem entwickelt. Auch beim Kaninchen sah ich bei Durchströmung des Herz-Lungen-Präparates mit einer Mischung von 1 Teil defibrinierten Kaninchenblutes auf 3 Teile RINGER-Lösung sich rasch mächtiges Lungenödem entwickeln.

Das Verfahren von MARTIN ist recht kompliziert und eingreifend; es gehen zahlreiche Tiere bei der Operation verloren. Ich habe ein einfacheres Verfahren benutzt, um zu einer direkten Messung der Herzkraft zu gelangen*). Ich unterband bei Hunden beide Arteriae subclaviae hinter dem Abgange der Arteriae vertebrales (sodaß das Gehirn ernährt blieb), führte in die beiden Karotiden Kanülen ein, deren eine ich, unter Einschaltung des oben beschriebenen Maximumventils (s. S. 850), mit einem Hg-Manometer verband; an die andere Kanüle wurde ein Kautschukschlauch mit eingeschaltetem Metallhahn und ∩-förmigem Ausflußansatz angebracht. Der Bauch des (narkotisierten) Tieres wurde geöffnet, und unter die Aorta, gleich nach ihrem Austreten aus dem Zwerchfell eine von außen zu schließende Klemme (zunächst offen) angelegt; sodann wurde die Bauchhöhle größtenteils wieder verschlossen. Nun wurde in einem

*) HEINZ, Experimentelle Untersuchungen über Digitaliswirkung. Verh. d. XVIII. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1900, S. 531.

gegebenen Moment die Aorta abgeklemmt und die Klemme an der Karotis geöffnet, sodaß das Blut durch die oben erwähnte Kanüle und Schlauch abströmte. Durch Verengerung des Metallhahns wurde ein derartiger Widerstand erzeugt, daß das Hg-Manometer einen dem vorher beobachteten Aortendruck entsprechenden Mitteldruck schrieb. Nun wurde genau 10 Sekunden lang Blut auslaufen gelassen. Das Gewicht dieser Blutmenge mal der Höhe des Aortendruckes (in H_2O umgerechnet) gab ein Maß für die Herzarbeit. Der Hahn wurde in genau derselben Stellung belassen, das Gefäß durch eine Serre fine wieder verschlossen: die Aorta wurde wieder geöffnet. Ein zweites Mal wurde die Aorta verschlossen, während in die Schlauchleitung zum Hg-Manometer das Maximumventil eingeschaltet war, die andere Karotis aber nicht geöffnet wurde. Das Herz kämpfte jetzt gegen einen unüberwindlichen Widerstand und trieb das Hg im Manometer bis zu einer gewissen Maximalhöhe: es wurde also die absolute Kraft des Herzens gemessen. Indem man später die beiden Versuche nach der Einwirkung eines Pharmakons wiederholt, kann man über eventuelle Änderungen der Arbeitsleistung wie der absoluten Kraft Auskunft gewinnen. Die Bestimmungen dürfen natürlich an einem Tier nicht öfter wiederholt werden, weil sonst das Tier zu viel Blut verliert.

C. Spezieller Teil.

In dem nachstehenden „Speziellen Teil“ sollen zunächst die anatomischen Veränderungen des Organs und sodann die funktionellen Veränderungen des Herzens besprochen werden. Bei der Schilderung der anatomischen Veränderungen beschränken wir uns diesmal nicht auf die Erörterung der Einwirkung von Pharmacis, Giften, Toxinen, sondern es sollen zunächst die interessanten Versuche über mechanische Veränderungen an den Herzklappen, über experimentell erzeugte Klappenfehler, eine zusammenfassende Darstellung finden. Sodann sollen die — bei Krankheiten beobachteten, wie durch Gifte hervorgerufenen — Veränderungen der Ganglienzellen des Herzens, und hieraus die Veränderungen der Herzmuskelfasern besprochen werden. Dann folgt als zweiter Abschnitt die Schilderung der funktionellen Veränderungen des Herzens durch Pharmaka. Natürlich wird aber auch in dem ersten Abschnitt die jedesmalige Einwirkung der Veränderungen an den Herzklappen, an den Ganglienzellen des Herzens, an den Herzmuskelfasern auf die Leistungen des Organs eingehend erörtert werden.

1. Anatomische Veränderungen des Herzens.

1. Am Herzen können experimentell entweder grob-mechanische Störungen an dem Herzmuskel oder an dem Klappenapparat gesetzt, oder es können durch Einwirkung von Giften oder Bakterientoxinen Veränderungen des feineren histologischen Verhaltens herbeigeführt werden. Im nachstehenden soll zunächst über **experimentell erzeugte Änderungen am Klappenapparat**, über die interessanten Versuche, künstlich am gesunden Tier Herzfehler zu erzeugen, berichtet werden.

Rosenbach[516]) hat unter Kohnheims Leitung bei Hunden und Kaninchen künstlich die Semilunarklappen der Aorta bezw. die Atrioventrikularklappen des rechten bezw. linken Ventrikels zerstört. Die Fragen, deren Beantwortung er sich bei seinen Untersuchungen zum Ziele setzte, waren folgende:

1. Welchen Einfluß auf den Blutdruck hat die Zerstörung einer oder mehrerer Klappen?
2. Tritt eine Kompensation sogleich ein oder erst nach längerer Zeit? Wie wird sie bewerkstelligt, und wie weit reicht die Kompensationsfähigkeit des Herzmuskels?
3. Wann und unter welchen Umständen gelingt es, eine Endokarditis zu erzeugen, und welches sind die Folgen derselben?
4. Welche Aufschlüsse geben die Versuche für Fragen von klinischem Interesse?

Zur Zerstörung der Aortenklappen bei Hunden unterband Rosenbach die rechte Karotis peripher, klemmte sie zentral mit einer Serre fine ab und legte vor die Klemme eine Fadenschlinge. Dann wurde das Gefäß eröffnet, eine nicht zu dicke Sonde eingeführt, der Faden um dieselbe mäßig fest zugezogen, die Klemme gelöst, und die Sonde vorgeschoben, bis man auf einen starken Widerstand: die geschlossenen Aortenklappen, stieß. Führt man nun, indem man der Wand des Gefäßes entlang gleitet, einen verhältnismäßig kräftigen Stoß gegen diesen Widerstand, so dringt man durch eine Klappe hindurch oder reißt sie teilweise von ihrer Insertion ab. (Man muß sich nur hüten, in die Aorta thoracica zu gelangen und die untere Wand des Aortenbogens für die geschlossenen Klappen zu halten, weil man sonst statt dieser die Wand des Gefäßes durchbohrt.) Wiederholt man diese Manipulation, so kann man bedeutende Zerstörungen der Klappen erzielen; am häufigsten wird die linke und hintere Klappe getroffen. Hat man die Klappe zerrissen, was man aus dem Pulse ersieht oder durch Auskultation konstatiert, so zieht man die Sonde heraus, unterbindet, desinfiziert die Wunde und vernäht sie.

Bei Kaninchen, die sich nach Rosenbach am besten zum Studium der mechanischen Effekte der Aortenklappenzerstörung eignen, empfiehlt es sich, eine möglichst dünne Sonde zu wählen, die fein geknöpft ist. Das Verfahren ist das eben beschriebene; nur muß man die Sonde leichter gleiten und sie fast spielend gegen den Widerstand stoßen lassen; dann durchstößt man die Klappen sicher ohne Nebenverletzung, ohne Blutung.

Für die Durchtrennung der Atrioventrikularklappe hat Klebs, der diese Operation zuerst (einmal mit Erfolg — bei einem Hunde) ausführte[517]), ein besonderes „Valvulotom“ konstruiert, eine Sonde mit verdecktem Messerchen, das nach Einführung der Sonde in die Herzhöhle heraus- bezw. zurückgeschraubt werden kann. Man führt nach Rosenbach das Instrument bei Versuchen an der Mitralis durch die Carotis dextra, bei Versuchen an der Tricuspidalis durch die rechte Jugularvene in den entsprechenden Ventrikel möglichst tief ein. Ist man in denselben gelangt, was man an den starken Impulsen, welche dem Instrumente mitgeteilt werden, erkennt, so schraubt man das Messerchen vor und versucht, durch verschiedene Drehungen und Bewegungen des Instrumentes einen Klappenzipfel oder einen Sehnenfaden zu fassen. Wenn dies gelungen, so fühlt man bei vorsichtigem Zurückziehen des Valvulotoms einen Widerstand; man schraubt nun das Messerchen zurück und

zieht das Instrument hervor, wodurch das gefaßte Gewebe durchschnitten wird. Das Gelingen des Versuches kann man wiederum am Pulse oder durch Auskultation erkennen.

Wie verhält sich nun der mittlere Aortendruck unmittelbar nach gelungener Operation? Derselbe bleibt nach ROSENBACH absolut gleich.

Versuchsbeispiel. Großes Kaninchen; Blutdruck 60 mm Hg. Zweimalige Durchstoßung der Semilunarklappen. Darauf Druck 60 mm Hg. Das Tier befindet sich nach dem Versuche ganz wohl. Dabei ausgesprochene Symptome der Aorteninsuffizienz. Nach 5 Wochen wird das Tier getötet; die Sektion ergibt: Hintere und linke Aortensemilunarklappe durchstoßen; Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels.

Das gleiche Ergebnis bei drei weiteren Versuchen.

Versuche am Hund. Dachshund; Druck in der Karotis 110 mm Hg. Durchstoßung der Aortenklappen: Es treten „Erregungspulse“ auf; dann folgen Druckschwankungen bis 120 mm Hg; dann — nach zwei Minuten — bleibt der Druck konstant 110 mm Hg. Sektion nach drei Monaten: Ein Loch von 2 mm Durchmesser, umgeben von zahlreichen hirsekorngroßen Exkreszenzen, befindet sich in der linken Semilunarklappe; leichte Hypertrophie des linken Ventrikels.

Versuch an der Mitralis. Großer Hund; Druck 120 mm Hg. Die Mitralis wird zweimal gefaßt und durchrissen. Es treten „Erregungspulse“ mit Druckschwankungen bis 124—128 mm Hg auf; dann bleibt der Druck 116—118 mm Hg. Der Tod des Tieres erfolgte 7 Tage später plötzlich durch Lungenödem. Die Sektion ergibt Zerreißung der linken Semilunarklappe und Hämorrhagien auf den übrigen Klappen. An der Mitralis mehrere Sehnenfäden beider Segel zerrissen, ebenso der vordere Papillarmuskel halb durchtrennt.

Versuch an der Tricuspidalis. Schwarzer Pudel; Druck in der Karotis 160 mm Hg. Die Trikuspidalklappe wird zweimal gefaßt, und das Erfaßte durchrissen. Der Druck bleibt 160 mm Hg. Die vier Tage später vorgenommene Sektion ergibt, daß ein Sehnenfaden des inneren Segels der Tricuspidalis zerrissen ist.

Gleichzeitige Schädigung von Aortenklappen, Mitralis und Tricuspidalis. Großer Hund, kuraresiert; Druck in der Karotis 140 mm Hg. Nach der zuerst vorgenommenen Durchstoßung der Aortenklappen treten „Erregungspulse“ ein (Druck zwischen 140 und 148 mm schwankend). Hierauf wird zweimal, anscheinend mit gutem Erfolge, an der Tricuspidalis und einmal, ebenfalls mit Erfolg, an der Mitralis experimentiert. Der Druck sinkt etwas, hält sich dann aber konstant auf 136 mm Hg. Der Tod erfolgt nach $1\frac{1}{2}$ stündiger Dauer des Versuches durch Atmungssuspension. Die Sektion ergibt folgendes: Das Herz zeigt auf der Vorderfläche des linken und rechten Ventrikels leichte Sugillationen. Die linke und hintere Aortenklappe sind blutig suffundiert, und jede ist einmal durchlöchert; in den Sinus VALSALVAE und auf den Klappen lagern entfärbte Fibrinniederschläge. Das vordere Segel der Mitralis zeigt außer blutiger Verfärbung einen Einriß von etwa $\frac{1}{2}$ cm Länge. Ein Sehnenfaden des vorderen Papillarmuskels ist abgerissen; der Muskel selbst zeigt starke Hämorrhagien unter dem Endokard. Auch auf der Tricuspidalis finden sich kleine Blutungen, und zwei Sehnenfäden des hinteren Segels sind durchtrennt.

ROSENBACH hat weiterhin den Einfluß der Verengerung der Herzostien auf den Blutdruck geprüft. Führte er bei Kaninchen dicke Sonden, bei Hunden Katheter von gewissem Kaliber in das Herz ein, so wurde das Ostium venosum dextrum oder sinistrum mehr oder weniger verengert, und trotzdem blieb der Druck in der Aorta völlig unbeeinflußt. Wenn man einen Katheter, an dessen unterem Ende eine kleine Gummiblase befestigt ist, in das Herz schiebt und innerhalb des Ostiums durch Lufteinblasen in den Katheter die Blase auftreibt, so gehört eine sehr bedeutende Verengerung des Ostiums dazu, um den Druck in der Aorta mäßig sinken zu machen.

Es ergibt sich also, daß einerseits selbst hochgradige Zerstörungen der Klappen, anderseits große an den Herzostien angebrachte Widerstände den arteriellen Druck nicht zu beeinflussen vermögen. Das Herz hat dabei eine ganz erhebliche Mehrarbeit zu leisten: der Ventrikel wird in der Diastole durch die zu- und rückströmenden Blutmassen abnorm dilatiert und hat in der Systole diese vergrößerte Blutmenge gegen einen nicht verminderten Druck auszutreiben; der Wert des Produktes $p \cdot h$ wächst also sehr beträchtlich. Daß der Herzmuskel diese Mehrarbeit sofort nach gesetzter Klappenzerstörung leisten kann, beweist, daß in ihm eine ganz bedeutende Reservekraft vorhanden ist, die selbst sehr hochgradige, plötzlich eintretende Gleichgewichtstörungen erfolgreich auszugleichen imstande ist. (Vgl. den „Allgemeinen Teil" dieses Kapitels, S. 778.)

Die nächste Folge der Klappenzerstörung ist eine oft sehr hochgradige Dilatation des Ventrikels infolge der Rückstauung des Blutes. Ein Kaninchen, dem drei Tage vorher die Aortenklappen durchstoßen waren, zeigte viviseziert folgenden Befund:

Die großen Gefäße, namentlich der Aortenbogen, sind stark dilatiert; der letztere mit den von ihm abgehenden Gefäßen steht sehr hoch; er erscheint länger als normal und darum stärker gekrümmt. Starke Pulsation aller, sonst kaum sichtbarer Arterien; die Karotis verläuft geschlängelt und streckt sich bei jeder Herzsystole. Bedeutendes diastolisches Schwirren am Anfangsteil der Aorta, namentlich aber über dem ganzen linken Ventrikel. Der Spitzenstoß ist hebend, die systolische Lokomotion des Herzens sehr ergiebig. — Die Sektion des Herzens ergibt: Hintere und linke Aortenklappe durchstoßen; der linke Ventrikel außerordentlich weit; die Kammerscheidewand ragt so in den rechten Ventrikel hinein, daß derselbe nur als Appendix erscheint. Der Vergleich mit dem Herzen eines gleich großen Kaninchens ergibt, daß bei letzterem die Höhle des linken Ventrikels etwa um die Hälfte kleiner ist. Die Papillarmuskeln sind stark abgeplattet; die Wandung des linken Ventrikels ist in der Mitte der Höhle etwa um $^1/_2$ mm dicker als bei dem zum Vergleich dienenden; auffallend dünn (obwohl ja hier stets eine Verdünnung der Muskulatur besteht) ist die Herzwand an der Herzspitze.

Bei einem vier Wochen nach der Zerstörung der Aortenklappen vivisezierten Tiere waren die Erscheinungen noch bedeutend prägnanter:

„Die Sektion konstatiert eine kolossale Erweiterung des linken Ventrikels, welcher an der Spitze ein vollständiges Herzaneurysma zeigt. Auch hier ist das Septum sehr stark in den rechten Ventrikel hineingetreten, und der vordere Papillarmuskel der Mitralis sehr abgeplattet. Derselbe zeigt durchweg eine weißgraue Verfärbung; eine ebensolche zeigt sich an der Innenfläche der Herzspitze. Die Dicke der Wand des linken

Ventrikels ist, von der Basis nach der Spitze gemessen, 7..5..2 mm; ein normales Kaninchen von derselben Größe zeigte $5^1/_2$..4..3 mm. Die mikroskopische Untersuchung des Papillarmuskels ergibt eine außerordentliche Vermehrung des Bindegewebes; in der Nähe der Insertionen der Sehnenfäden besteht er fast nur aus Bindegewebe".

An zwei der operierten Tiere (Hunde) trat Lungenödem auf, und zwar bei dem einen Hunde 8 Tage, bei dem anderen 44 Tage nach der Operation; in beiden Fällen waren Aortenklappen und Mitralis lädiert worden. Das macht die Blutüberfüllung der Lungen, die schließlich zum Ödem führte, verständlich, indem der bei der Diastole von zwei Seiten gefüllte Ventrikel bei seiner Systole ganz besonders große Massen Blut nach dem linken Vorhof nnd den Lungengefäßen zurückwerfen mußte. Bei dem zweiten Hund (Tod nach 44 Tagen) war die Lunge zugleich derb und braunrot: es bestand ausgesprochene „braune Induration". (Dasselbe war bei dem von KLEBS operierten Hund (s. oben) der Fall.)

In zwei Fällen, in denen offenbar die zu den Versuchen benutzte Sonde (die nie besonders desinfiziert wurde) Eiterungserreger trug, zeigte die Sektion das exquisite Bild der Endocarditis ulcerosa mit ihren Folgezuständen: Blutungen in allen Organen, Infarktbildungen in den Nieren etc. (in einzelnen Nierenembolis waren Mikrokokkenhaufen nachzuweisen).

Als klinisch interessant hebt ROSENBACH (außer den typisch auftretenden auskultatorischen Erscheinungen) die enorme Erweiterung aller Arterien und die Entstehung eines lauten Tones und fühlbaren herzsystolischen Schlages in ihnen hervor. ROSENBACH weist noch darauf hin, daß die starke Dehnung wohl imstande sein kann, einen Elastizitätsverlust der Wandung herbeizuführen, und daß der Ausfall einer so wichtigen blutbewegenden Kraft von schlimmstem Einfluß auf die Zirkulation sein muß (vgl. „Allgemeinen Teil" S. 639 und 781).

Zu einem den ROSENBACHschen Ergebnissen geradezu entgegengesetzten Resultate bezüglich des Verhaltens des Blutdruckes unmittelbar nach einer künstlich gesetzten Verletzung der Aortenklappen kam GODDARD[518]). GODDARD führte bei acht Kaninchen Zerstörung der einen Aortenklappe aus; in sechs von den acht Fällen sah er den Blutdruck in der Arteria cruralis — und zwar meist recht beträchtlich — sinken*). DE JAGER[519]) wiederholte diese Versuche (Durchstoßung der Aortenklappe durch einen in die rechte Karotis eingeführten dünnen Stab), und zwar sowohl bei Hunden wie bei Kaninchen. Bei Hunden fand er keine Veränderung des Aortendruckes im Anschluß an die Klappenzerstörung; bei Kaninchen jedoch fand er wie GODDARD Verminderung des Druckes.

Versuchsbeispiele. 1. Kaninchen; Blutdruck in der Carotis sinistra 104 mm Hg; normale Herztöne. Einführung der Sonde und Durchbohrung einer Klappe: der Blutdruck sinkt schnell bis auf 44 mm Hg, steigt aber binnen zwei Minuten wieder bis zu 76 mm. Deutliches diastolisches Blasegeräusch. Der Blutdruck bleibt (während einer Stunde) 76 mm Hg.

2. Kaninchen; Blutdruck in der Carotis sinistra 104 mm Hg. Durchstoßung der Klappe: der Blutdruck sinkt auf 48 mm Hg und bleibt auf dieser Höhe konstant. Deutliches diastolisches Blasegeräusch.

*) GODDARD, Akademische Preisschrift. Leiden 1879. Zitiert nach DE JAGER.

3. Kaninchen; Blutdruck in der Carotis sinistra 114 mm Hg. Durchstoßung einer Klappe: der Blutdruck sinkt auf 78 mm Hg und bleibt darauf konstant. Diastolisches Blasegeräusch.

DE JAGER erklärt den Unterschied in dem Verhalten des Blutdruckes von Kaninchen und Hunden nach Durchstoßung einer Aortenklappe durch die Verschiedenheit des gleich großen (durch die gleiche Sonde hervorgerufenen) Defektes in bezug auf die absolute Größe des betreffenden Ostiums bei Kaninchen und Hunden. Es ist klar, daß der gleiche Defekt für das Kaninchenaortenostium eine viel größere Insuffizienz bedeutet als für das Ostium der Hundeaorta. Immerhin vermag dies die tatsächlichen Unterschiede der Beobachtungsresultate der verschiedenen Forscher (ROSENBACH und DE JAGER, bezw. GODDARD) am gleichen Tiere (Kaninchen) nicht zu erklären.

DE JAGER schließt aus seinen Versuchen, daß das Kaninchenherz über eine geringere Reservekraft verfüge als das Hundeherz. Zu einem ähnlichen Schlusse kommt auf anderem Wege LÜDERITZ*). LÜDERITZ verengte Kaninchen und Hunden die Brustaorta durch Unterschieben einer kleinen Metallplatte und Anziehen einer Schraube; gleichzeitig maß er durch eine vom linken Herzohr aus in die Ventrikelhöhle eingeführte Kanüle den Druck im linken Ventrikel. Er fand, daß bei völligem Verschluß der Aorta beim Kaninchen der systolische Kammerdruck in maximo auf das 1,8—2,9fache (im Mittel auf das 2,2fache) des vor der Stenosierung vorhanden gewesenen Druckes stieg (von 60—100 auf 160—200 mm Hg); beim Hunde dagegen erreichte der Druck gewöhnlich das Dreifache, bisweilen sogar das Vierfache des ursprünglichen Wertes (von 80—130 auf 300—360, einmal sogar von 90 auf fast 500 (!) mm Hg). Die vom Hundeherzen in maximo aufzubietende Kraft (die „absolute Kraft" des Hundeherzens) ist also einmal absolut sehr viel bedeutender als die des Kaninchenherzens, was ja vollkommen verständlich ist: sie ist aber außerdem im Verhältnis zu dem normalen mittleren Druck beim Hunde viel größer als beim Kaninchen**).

Weitere Versuche über den Einfluß der Aortenklappenzerstörung auf den Druck in der Aorta bezw. im Herzen hat KORNFELD ausgeführt[520]). KORNFELD ging folgendermaßen vor: Durch die linke Karotis hindurch wurde eine durch eine Kanüle gedeckte Zange, ähnlich derjenigen, welche die Laryngologen zur Entfernung von Kehlkopfpolypen anwenden, soweit eingeführt, bis man fühlte, daß das Instrument auf einen Widerstand gestoßen sei, welcher anzeigte, daß man die Semilunarklappen erreicht hatte. Nun wurde die Zange vorgeschoben, wodurch deren Branchen geöffnet wurden. Nachdem dies geschehen war, wurde die Zange rasch wieder zurück-, und das ganze Instrument hervorgezogen. Beim Vorziehen fühlte man, ob man ein Stück Klappe losgerissen hatte. Durch die Sektion wurde das Gelingen des Versuches konstatiert. KORNFELD operierte an großen, kuraresierten Hunden mit durchschnittenen Vagis: zuweilen injizierte er den Tieren — neben dem Kurare — „zur Ausschaltung sensibler Einflüsse" Chloralhydrat (0,4 g — eine für einen großen Hund wohl kaum ausreichende Dosis!).

*) LÜDERITZ, Über den Ablauf des Blutdruckes bei Aortenstenose. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 20, S. 374.

**) Der Hund, als ein lebhaft sich bewegendes Tier, hat im Verhältnis zu seinem Körpergewicht ein schwereres Herz als das eine mehr ruhige Lebensweise pflegende Kaninchen.

KORNFELD fand nun im unmittelbaren Anschluß an die Operation an seinen Versuchstieren eine meist sehr hochgradige Drucksenkung (von oft 50 Proz.), zuweilen von vorübergehenden Steigerungen unterbrochen, denen aber bald wieder tiefer Druckabfall folgte. Die Drucksenkung in der Aorta könnte einmal durch das Regurgitieren des Blutes während der Diastole, anderseits aber durch Schädigung des Herzmuskels durch den doch recht rohen Eingriff, schließlich auch durch reflektorische vasomotorische Wirkung bedingt sein. KORNFELD bestimmte nun den „Quotient der Herzarbeit" nach der von v. BASCH geübten Methode. Bei dieser wird einerseits der Druck in der Aorta, anderseits der Druck im linken Vorhofe gemessen; die Druckhöhe in der Aorta dividiert durch die Druckhöhe in dem linken Vorhof (beide in Zentimetern H_2O ausgedrückt) ist der „Quotient der Herzarbeit". Wenn in der Aorta ein hoher Druck gefunden wird, so bedeutet das natürlich, daß von dem Herzen, bezw. dem linken Ventrikel eine vermehrte Arbeit gefordert wird; denn wenn der Ventrikel gegen den erhöhten Druck die gleiche Blutmenge wie vorher auswerfen soll, so bedeutet das natürlich eine Vermehrung der Herzarbeit. Es fragt sich nun aber, ob der Ventrikel eben wirklich die gleiche Menge Blut wie vorher auswirft. Ist dies der Fall, löst also der Ventrikel die ihm gestellte Aufgabe ohne Rest, dann ist freilich die Herzarbeit bedeutend vermehrt. Es kann aber auch vorkommen, daß der Ventrikel seine Aufgabe nicht so vollkommen zu lösen vermag; er kann dann nicht alles ihm vom rechten Herzen her überkommene Blut auswerfen: Blut wird zurückstauen, und im linken Vorhof wird sich eine Steigerung des — normal ja sehr niedrigen — Mitteldruckes geltend machen. Also: nicht die Höhe des arteriellen Druckes allein, sondern der Quotient: Aortendruck durch Vorhofdruck, gibt ein Maß für die Herzarbeit. Die Kanüle zur Messung des Druckes im linken Vorhof wurde von einer Lungenvene her (ohne Eröffnung des Perikards) eingeschoben, nach Eröffnung des Interkostalraumes zwischen der 5. und 6. Rippe. Bei den KORNFELDschen Experimenten (Abreißung einer Semilunarklappe) sank nun während des Eingriffes selbst, wie bemerkt, der Aortendruck beträchtlich; gleichzeitig stieg der Druck im linken Vorhofe, und zwar ebenfalls ganz beträchtlich. Diese Änderung der Drucke — der „Quotient" wird hierbei sehr klein (z. B. 7 anstatt 24) — bedeutet eine starke Schädigung der Herzarbeit. Diese hat aber mit der Insuffizienz der Aortenklappen als solcher nichts zu tun: denn Eingriffe, die keine Klappenläsion oder wenigstens keine Verstärkung einer schon bestehenden Klappenläsion bewirkten, riefen eine ebenso beträchtliche Veränderung der Drucke hervor. Es ist also die mit der Ausreißung der Aortenklappen verbundene schwere Schädigung, die das Sinken des arteriellen Druckes bei den KORNFELDschen Versuchen*) herbeigeführt hat. Für die allgemeine Pathologie erscheinen die Resultate der ROSENBACHschen Versuche viel wichtiger, die ergaben, daß bei milder Zerstörung der Aortenklappen eine Drucksenkung nicht eintritt. Daß sie nicht eintritt, liegt an der „Reservekraft" des Herzens. Daß diese Reservekraft vorhanden, und daß sie beim Gesunden (bei jeder größeren Anstrengung) wie beim Kranken (bei Entstehung von Klappendefekten) die allergrößte Rolle spielt, wird wohl heute niemand bezweifeln. — Es sei hier noch daran erinnert, daß bei der Aorteninsuffizienz beim Menschen nie eine Verminderung, sondern umgekehrt häufig eine Steigerung des arteriellen Druckes gefunden worden ist.

*) Wie wohl auch bei den Versuchen von GODDARD und DE JAGER.

Es ist von großem Interesse, nicht nur die Einwirkungen, die ein künstlich gesetzter Herzfehler unmittelbar nach der Klappenläsion auf den Blutdruck macht, zu beobachten, sondern auch das spätere Verhalten des Blutdruckes bezw. das Verhalten des Klappenfehlerherzens unter variablen Bedingungen zu studieren. Dies haben in einer wichtigen, interessanten Arbeit ROMBERG und HASENFELD getan. ROMBERG und HASENFELD erzeugten bei Kaninchen in der von ROSENBACH geübten Weise Defekte an den Aortenklappen.

In Morphiumnarkose wurde unter aseptischen Kautelen eine feine, geknöpfte Sonde in die rechte Karotis eingeführt. Man fühlt beim Vorschieben der Sonde sehr deutlich an den starken pulsatorischen Bewegungen, daß man die Aortenklappen erreicht hat. Mit einem kräftigen, raschen Stoße gelingt es ohne Schwierigkeit, eine, bei mehrmaligem Vorschieben bisweilen auch mehrere Klappen zu zerstören. Der alsbald eintretende Pulsus celer, das sofort hörbare diastolische Geräusch, welches meist längs des linken, seltener am rechten Sternalrande seine größte Lautheit zeigt, der auffallend laute, herzsystolische Ton über der Aorta abdominalis sind deutliche Kennzeichen des Erfolges. Die rechte Karotis wurde dann unterbunden, die Hautwunde vernäht und mit Kollodium bedeckt. Die Heilung erfolgte reaktionslos. Die Tiere überlebten bis auf zwei, die plötzlich am 80. bezw. 124. Tage nach der Operation starben. Die übrigen zehn wurden zwischen dem 90. und 120. Tage nach der Operation zu Versuchen benutzt.

Anatomisches. Der Klappendefekt an den operierten Tieren bestand meistens in einem mehr oder minder klaffenden Riß, der die Basis der linken vorderen Aortenklappe durchzog, sodaß sie oft nur durch schmale Gewebsbrücken mit der Ansatzstelle verbunden war. Waren mehrere Klappen zerstört, so war am häufigsten auch die hintere Klappe in gleicher Weise lädiert. Die Ränder des Risses waren manchmal etwas verdickt, oft völlig unverändert; niemals fanden sich endokarditische Auflagerungen oder stärkere Schrumpfungen an den zerstörten Klappen. Das Herz selbst war durch Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels stets bedeutend vergrößert; die übrigen Herzabschnitte traten für die bloße Betrachtung beträchtlich gegen die linke Kammer zurück. Im Inneren des linken Ventrikels fiel hin und wieder eine Endokardverdickung am Septum unterhalb des Aortenostiums auf. Eine Abplattung der Papillarmuskeln, wie sie ROSENBACH (s. oben) und TANGL (s. weiter unten) erwähnen, wurde nicht beobachtet. Die mikroskopische Untersuchung des Herzmuskels in einer Anzahl von Stufenschnitten durch das ganze Herz ergab eine auffällige Verdickung der Muskelfasern (vgl. auch unten bei TANGL), sonst aber keinen abnormen Befund. Um ein sicheres Urteil über die Hypertrophie des Herzens bezw. seiner einzelnen Abschnitte zu gewinnen, wurde nach dem W. MÜLLERschen Verfahren (s. S. 754) das Herz bezw. dessen einzelne Teile gewogen, und sein Gewicht mit dem Körpergewicht des Tieres (bezw. dem Gewicht der beiden Nieren — s. S. 813) in Beziehung gesetzt. Nach Abschneidung der Arterien am oberen Rand der Semilunarklappen wurden die Vorhöfe von den Kammern in der Atrioventrikularfurche, rechter und linker Ventrikel vom Septum möglichst in der Flucht seiner Flächen getrennt, und Vorhöfe, rechter Ventrikel, Septum und linker Ventrikel einzeln gewogen.

Über die Gewichtsverhältnisse der Herzen von 32 normalen Tieren gibt die nachstehende Tabelle Auskunft:

Körpergewicht g	Herzgewicht g	Linker Ventrikel g	Rechter Ventrikel g	Septum g	Vorhöfe g	Verhältnis zum Körpergewicht	Rechter : linkem Ventrikel
1300—1399	3,07	1,40	0,55	0,62	0,50	0,00 225	0,392
1400—1499	3,46	1,53	0,64	0,77	0,53	0,00 287	0,405
1500—1599	3,38	1,48	0,65	0,80	0,49	0,00 245	0,442
1600—1699	4,16	1,71	0,76	1,08	0,61	0,00 280	0,464
1700—1799	4,19	1,81	0,85	1,03	0,70	0,00 246	0,470
1800—1899	4,60	1,89	0,88	1,23	0,70	0,00 248	0,508
1900—1999	4,72	1,99	0,87	1,18	0,70	0,00 241	0,489
2000—2099	4,02	1,44	0,83	1,10	0,57	0,00 195	0,576
2100—2199	4,80	1,90	0,94	1,30	0,67	0,00 222	0,497
2200—2299	5,21	1,96	1,08	1,32	0,86	0,00 232	0,549
2300—2399	5,49	2,16	1,11	1,38	0,85	0,00 227	0,535
2400—2499	5,37	2,38	1,01	1,19	0,85	0,00 232	0,418
2500—2900	—	—	—	—	—	—	—
2900—3000	9,88	3,90	1,95	2,05	1,98	0,00 232	0,500
Gesamtdurchschnitt 1919	**4,566**	**1,562**	**0,877**	**1,121**	**0,703**	**0,00 238**	**0,497**

Die Gewichtsverhältnisse des Herzens der Tiere mit künstlicher Aorteninsuffizienz zeigt folgende Tabelle:

Dauer der Insuffizienz Tage	Körpergewicht g	Herzgewicht g	Linker Ventrikel g	Rechter Ventrikel g	Septum g	Vorhöfe g	Proportionalgewicht	Rechter Ventrikel : linkem Ventrikel	Nieren g	Nieren : Herz
126	2050	4,49	2,30	0,70	1,05	0,45	0,00 219	0,304	10,20	2,272
113	2100	5,60	2,90	0,86	1,19	0,59	0,00 266	0,296	14,40	2,571
108	2085	5,67	2,75	0,93	1,46	0,53	0,00 271	0,338	12,10	2,116
101	1950	5,48	2,94	0,84	0,94	0,76	0,00 281	0,285	15,10	2,750
118	2310	6,95	3,85	1,00	1,26	0,84	0,00 300	0,259	13,10	1,885
95	2150	6,97	3,75	1,15	1,37	0,70	0,00 319	0,306	—	—
114	1560	5,00	2,77	0,78	0,98	0,47	0,00 320	0,276	10,20	2,040
125	2010	8,13	4,30	1,13	1,75	0,95	0,00 404	0,262	13,70	1,685
125	2270	9,45	5,50	1,10	1,85	1,00	0,00 416	0,200	13,60	1,439
124	1595	5,65	4,30	0,85	1,65	0,70	0,00 417	0,197	10,10	1,519
126	1740	9,18	4,96	1,12	2,15	0,95	0,00 527	0,225	12,20	1,339

Der Grad der Herzhypertrophie richtet sich nicht so sehr nach der Dauer als vielmehr nach der Größe der Insuffizienz. Am stärksten ist naturgemäß der linke Ventrikel hypertrophiert. Die Zunahme seines Gewichtes (verglichen mit dem Herzgewicht gleich schwerer normaler Tiere) beträgt bei manchen Tieren fast das Dreifache, bei anderen das Doppelte, bei wieder anderen nur das Anderthalbfache. Bei mäßiger Hypertrophie des linken Ventrikels sind die Vorhöfe und der rechte Ventrikel unverändert; sie zeigen die dem betreffenden Körpergewicht zukommende Schwere. Das Septum ist dagegen häufig stärker als normal, was ganz natürlich ist, da ja der größere Teil des Septums der Muskulatur des linken Ventrikels zugehört. Bei hochgradiger Insuffizienz der Aortenklappen sind außer dem linken Ventrikel auch der linke Vorhof und der rechte Ventrikel hypertrophisch. Hier fließt eine übermäßig große Blutmenge bei der Diastole des Ventrikels durch das Aortenostium zurück; der linke Ventrikel kann sich nicht genügend erweitern, um auch noch die normalerweise vom linken Vorhof zuströmende Blutmenge auf-

zunehmen; dadurch steigt der Druck im Vorhof und in den Lungengefäßen: linker Vorhof und rechter Ventrikel hypertrophieren.

In Fällen hochgradiger Insuffizienz der Aortenklappen zeigen auch die Arterien auffallende Veränderungen. Sie erschienen abnorm weit, häufig auch geschlängelt (dies war am lebenden Tier sehr deutlich, während am toten Tiere diese Veränderungen mehr oder weniger sich ausglichen). Besonders fiel die Erweiterung der Aorta auf; an ihr wurde auch mehrfach bedeutende Schlängelung beobachtet, die zeigte, daß auch der Längsdurchmesser vergrößert war; die Aorta thoracica verlief zuweilen in vollständig ausgebildeten S-förmigen Krümmungen an der Vorderfläche der Wirbelsäule herab. Anatomisch ließ sich an der Gefäßwand (auch mikroskopisch) nichts Abnormes nachweisen. Es handelt sich also nur um eine Verminderung der Wandelastizität, die eine Folge der fortwährenden ungewöhnlichen Inanspruchnahme der Elastizität der Arterienwand durch die großen Wellen des Pulsus celer ist.

Physiologisches. ROMBERG und HASENFELD stellten sich die Frage: Wie verhält sich das infolge Aorteninsuffizienz hypertrophisch gewordene Herz gegen gesteigerte Ansprüche an die Herzkraft? Man kann auf verschiedene Weise der Herzkraft vermehrte Aufgaben stellen. Durch Bauchmassage kann man die Füllung des Herzens erhöhen und prüfen, ob das Herz die vermehrte Füllung auszutreiben und den arteriellen Druck in normaler Weise zu steigern vermag. Man kann ferner durch faradische Reizung sensibler Nerven (der Nasenschleimhaut, des zentralen Ischiadicusstumpfes etc.) reflektorisch eine Reizung des vasomotorischen Zentrums bewirken, oder man kann das letztere durch eine 30 Sekunden anhaltende Erstickung (Kompression der Trachea) erregen. Aber die genannten drei Manipulationen vermögen den Druck in der Aorta nur für eine kurz vorübergehende Zeit zu steigern. ROMBERG und HASENFELD haben daher einen anderen Weg zur Prüfung der Herzkraft gewählt. Sie komprimierten die Aorta thoracica oberhalb des Zwerchfells: hierdurch entsteht naturgemäß eine ganz außerordentliche Drucksteigerung im Anfangsteile der Aorta. Die Abklemmung der Aorta wurde eine Stunde lang aufrecht erhalten. Das Herz hat während dieser ganzen Zeit gegen den abnorm hohen Widerstand zu kämpfen. Hierbei mußte sich zeigen, ob sich ein infolge Klappendefekt hypertrophisch gewordenes Herz prinzipiell anders verhalte als das normale Herz.

ROMBERG und HASENFELD verfuhren in folgender Weise: Nach intravenöser Injektion von Morphium und dann von Kurarin, bis die willkürliche Beweglichkeit eben erloschen war, wurden die Kaninchen künstlich respiriert. Dann wurden nach Spaltung der Haut in der linken mittleren Axillarlinie und Abtrennung des Ansatzes des Musculus serratus anticus major fünf bis sechs Rippen samt den anliegenden Weichteilen mit starken Fäden doppelt abgebunden und zwischen den Ligaturen durchschnitten. (So wurde Blutverlust ganz oder fast ganz vermieden.) Die linke Lunge wurde etwas nach vorn gedrängt, sodaß die Aorta sichtbar wurde. Mit einem stark gekrümmten Fadenführer wurde dann eine dünne Schnur um die Aorta oberhalb des Zwerchfells gelegt. Ihre Enden hingen durch den Spalt zwischen den Rippen nach außen. Die Rippen legten sich nach Entfernung des Fadenführers wieder aneinander. Das Herz kam auf diese Weise bei der Anschlingung der Aorta nicht zu Gesicht und wurde in keiner Weise gezerrt; der Thoraxspalt klaffte nicht; eine stärkere Abkühlung des Herzens wurde vermieden. Sollte die Aorta ab-

geklemmt werden, so wurde die Ligaturschnur durch einen Schlingenschnürer, der durch den Spalt zwischen den Rippen eingeführt wurde, so fest angezogen, daß die Aorta vollständig verschlossen wurde. Während der Dauer des Versuches blieb dann der Schlingenschnürer liegen. Er war so dünn, daß die Thoraxspalte nicht klaffte: auch eine irgendwie nennenswerte Raumbeschränkung für die linke Lunge wurde durch ihn nicht herbeigeführt.

Bei normalen Tieren verlaufen nun die Erscheinungen bei Abklemmung der Aorta folgendermaßen: Nach erfolgter Zuschnürung erhebt sich der Druck rasch bis zu beträchtlicher Höhe, um entweder sofort sein Maximum zu erreichen oder langsam in mehreren bis zu 5 Minuten zu demselben anzusteigen. Das Druckmaximum betrug mehrfach 184 mm Hg. im Durchschnitt 171,1 mm Hg. Die Differenz in den Drucken vor und nach der Abklemmung betrug im Minimum 126 mm Hg, im Durchschnitt 82,6 mm. Der Herzrhythmus wurde gewöhnlich verlangsamt, sehr häufig irregulär. Nach kurzer Zeit, nach 5, längstens 10 Minuten, begann der Druck zu sinken, indem er zunächst ziemlich rasch, dann langsamer abfiel. Nach durchschnittlich 35 bis 45 Minuten hatte er das Anfangsniveau wieder erreicht und sank meist, wenn die Abklemmung noch weiter fortgesetzt wurde, etwas unter dasselbe. Häufig sah man den Druck hin und her schwanken, von einem tieferen Niveau sich wieder zu größerer Höhe erheben und wieder herabsinken. — Die nebenstehende Kurve (Figur 149) gibt in übersichtlicher Weise die aus den einzelnen (im ganzen 17) Versuchen an normalen Tieren zusammengestellten Durchschnittszahlen wieder, indem die Zeit als Abszisse, die Druckhöhen als Ordinaten eingetragen sind.

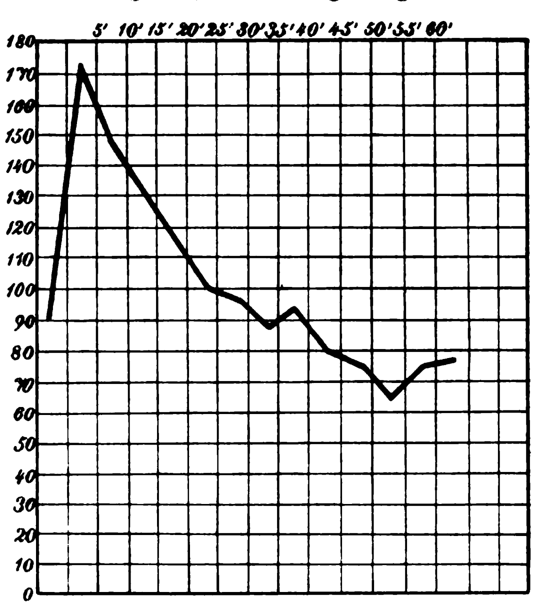


Fig. 149. Druckablauf bei Aortenkompression — normales Herz.

Die Versuche ergeben auf das deutlichste die außerordentliche Leistungsfähigkeit des normalen Kaninchenherzens. Durch vermehrte Herzarbeit wird der Druck zu ganz außerordentlichen Höhen gesteigert und lange Zeit auf bedeutender Höhe erhalten. Freilich, eine allzulange Zeit vermag das Herz den enorm gesteigerten Anforderungen nicht zu genügen. Der linke Ventrikel wird mehr oder minder insuffizient; das Blut staut sich im linken Vorhof und im kleinen Kreislauf, und ganz gewöhnlich entwickelt sich Lungenödem. Es bestehen des weiteren starke individuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren bei anscheinend ganz gleichem anatomischem Verhalten des Herzens. Zwei von den 17 Versuchstieren erfuhren 10—15 Minuten nach Beginn der Aortenabklemmung einen irreparablen Herzstillstand. Die übrigen 15 Tiere da-

gegen hielten die starke Inanspruchnahme ihrer Herzkraft ganz vortrefflich aus.

Wurde die Aortenabklemmung nach einstündiger Dauer gelöst, so sank der Druck fast momentan auf sehr niedrige Werte (0—10—30 mm Hg). Die Ursache war die vollständige Erschlaffung der Bauchgefäße, die ihrerseits wieder eine Folge der mangelnden Blutzufuhr war. Durch Bauchmassage oder erneute Kompression der Aorta ließ sich der Druck wiederum steigern: das Herz war also noch immer leistungsfähig.

Bei den Tieren mit im Durchschnitt 4 Monate bestehender Aorteninsuffizienz fiel an der an der Karotis aufgenommenen Druckkurve zunächst ein deutlicher Pulsus celer auf. Der mittlere Druck in der Aorta zeigte verschiedene Höhe. Bei den kompensierten Aorteninsuffizienzen betrug er im Durchschnitt 99,1 mm Hg, im Maximum 118 mm, bei den nicht vollkommen kompensierten Insuffizienzen (d. h. bei den Fällen, bei denen die Wägung der einzelnen Herzabteilungen neben der Hypertrophie des linken Ventrikels auch Hypertrophie des linken Vorhofs und des rechten Ventrikels ergab (s. oben), 83,3 mm Hg, im Maximum 94 mm Hg. Das Verhalten des Blutdrucks bei einstündiger Kompression der Aorta zeigt die nebenstehende Kurve (Figur 150). Der Druck stieg bei den kompensierten Aorteninsuffizienzen auf 144,4 mm Hg (um 45,3 mm), bei den nicht vollständig kompensierten dagegen nur auf 113,6 mm Hg (um 36 mm). Es zeigten sich also die Herzen, die schon infolge der Hochgradigkeit des Klappenfehlers nicht wie normale arbeiteten, bei gesteigerten Ansprüchen weniger leistungsfähig als die mit kompensierten Klappenfehlern. Aber auch bei den gut kompensierten Insuffizienzen war die Höhe der Drucksteigerung bei Aortenkompression geringer als bei normalen Herzen (144.5 mm Hg im Durchschnitt, 158 mm im Maximum gegen 171 mm Hg im Durchschnitt, 184 mm im Maximum bei normalen Herzen). Die Druckerhöhung dauerte kürzere Zeit an als bei normalen Tieren. Namentlich in der ersten Zeit war der Druckabfall im Vergleich zur Norm beträchtlich. In der späteren Zeit der Kompression dagegen war der Druckverlauf beim normalen wie beim operierten Tier annähernd der gleiche. Wurde die Aorta wieder frei gegeben, so waren die Herzen mit Aorteninsuffizienz ebenso wie die normalen meist sehr rasch wieder imstande, vermehrte Arbeit zu leisten. Eine Ermüdung machte sich bei ihnen nicht stärker geltend. — Der hypertrophische Herzmuskel der Aorteninsuffizienzkaninchen dauert also bei gesteigerter Arbeit ebenso gut aus wie das normale Herz mit gesunden Klappen; in dieser Hin-

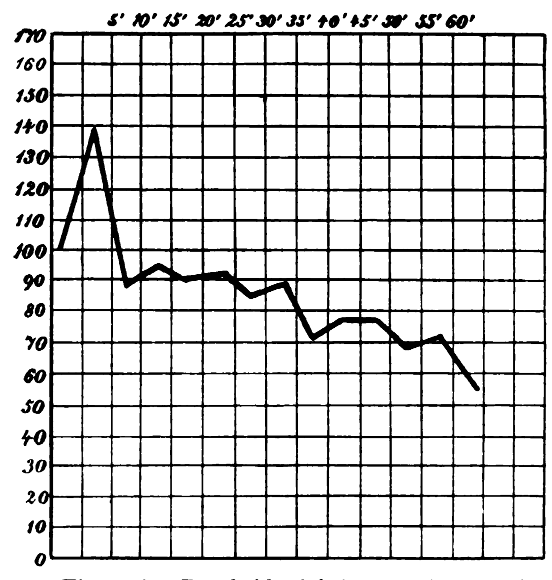


Fig. 150. Druckablauf bei Aortenkompression — Klappenfehlerherz.

sicht sind hypertrophischer und normaler Herzmuskel gleich. Dagegen ist der hypertrophische linke Ventrikel nicht imstande, den Druck so hoch hinauf zu treiben wie der normale. Er ist in dieser Beziehung weniger leistungsfähig.

Um diesen anscheinenden Widerspruch aufzuklären, haben ROMBERG und HASENFELD Versuche an Tieren mit frischer Aorteninsuffizienz gemacht. Sie haben zunächst (wie auch bei den normalen Tieren, wie bei den Tieren mit alter Insuffizienz) Bauchmassage, sensible Reizung, 30 Sek. lange Erstickung einwirken lassen. Bei Tieren mit alter Insuffizienz war aufgefallen, daß die Blutdrucksteigerung auf Erstickung eine viel geringere war als bei normalen Tieren. ROMBERG und HASENFELD erklären das durch eine mangelhafte Kontraktionsfähigkeit der elastisch überdehnten Gefäße. Bei frischer Insuffizienz war die Blutdrucksteigerung auf Erstickung bedeutend größer als bei alter Insuffizienz. Jedoch war bei frischer wie bei alter Insuffizienz die absolute Höhe der Drucksteigerung auf Bauchmassage, Erstickung, sensible Reizung, allmähliche Stenosierung der Aorta beträchtlich geringer als beim normalen Tier. Bei andauernder Aortenkompression war die Drucksteigerung bei frischer Aorteninsuffizienz annähernd von der gleichen Höhe wie bei alter Insuffizienz (also geringer als beim normalen Tier): der Druckabfall erfolgte ebenso wie bei den alten Insuffizienzen in der ersten Zeit rascher als beim normalen Kaninchen; das Anfangsniveau wurde bereits nach 15—25 Minuten wieder erreicht, anstatt, wie beim normalen Tier, nach 35—45 Minuten. Zeichen von Ermüdung traten nach den kurzdauernden Eingriffen ebensowenig auf wie bei normalen Tieren und bei Tieren mit alter Aorteninsuffizienz. Auch nach vorübergehender vollständiger Kompression der Aorta vermochte das Herz mit frischer Insuffizienz ungefähr ebensoviel zu leisten wie das alte Klappenfehlerherz. Im weiteren Verlaufe der Aortenkompression aber zeigten die Tiere mit frischer Aorteninsuffizienz höchst auffallende Unterschiede gegen die mit alter Insuffizienz. Während von 9 Tieren mit alter Insuffizienz 7 die eine Stunde lang fortgesetzte Abklemmung der Aorta überlebten, war das bei 8 Tieren mit frischer Aorteninsuffizienz nur zweimal der Fall; 6 Tiere gingen infolge der übermäßigen Anforderungen an die Herzkraft zugrunde. (Von 17 normalen Tieren starben zwei während des Abklemmungsversuches.) Die geringere Ausdauer der Herzen mit frischer Insuffizienz und ebenso die geringere absolute Druksteigerung infolge Aortenkompression bei Tieren mit alter Insuffizienz ist nun nach ROMBERG und HASENFELD nicht die Folge von verminderter Herzkraft; sondern der Grad der diastolischen Erweiterungsfähigkeit bestimme die Höhe des Druckanstieges. Bei insuffizienten Klappen vermag, wenn der Druck eine bestimmte Höhe erreicht hat, der Ventrikel kein Blut mehr aufzunehmen. Der Druck kann nicht weiter ansteigen, obwohl die Kraft der systolischen Kontraktionen bei den alten Klappenfehlern wohl noch für stärkere Steigerungen ausreichen würde. So erklärt sich auch die geringe Höhe der Druckanstiege bei den zwei Fällen von hochgradiger alter Aorteninsuffizienz (s. oben): Der linke Ventrikel vermochte schon bei normalem Mitteldruck die Menge des durch den großen Defekt regurgitierenden und des vom Vorhofe einströmenden Blutes nicht völlig zu fassen; der arterielle Mitteldruck sank, der Druck im linken Vorhof und im Lungenkreislauf stieg; linker Vorhof und rechter Ventrikel hypertrophierten, der Klappenfehler war wegen der ungenügen-

den diastolischen Erweiterungsfähigkeit der linken Kammer nicht völlig kompensiert.

Hängt so die Höhe der Drucksteigerung bei Aorteninsuffizienz von dem Grade der diastolischen Füllungsfähigkeit ab, so erkennt man an dem Unterschied im Verhalten der frischen und alten Aorteninsuffizienzen bei längere Zeit fortgesetzter Mehrarbeit die Bedeutung der Hypertrophie für das Klappenfehlerherz auf das deutlichste. Bei den frischen Insuffizienzen wird der Herzmuskel durch die hohen, lange Zeit fortbestehenden Anforderungen so überdehnt, daß er seine Kontraktionen einstellt. Der hypertrophische Herzmuskel vermag einen ganz anderen Widerstand zu leisten; er wird nicht häufiger insuffizient als der normale Herzmuskel. Das gut kompensierte hypertrophische Herz bei alter Aorteninsuffizienz vermag bei dauernder Aortenkompression zwar keine ganz gleiche absolute Druckhöhe zu erzielen wie das normale Herz, auch sinkt der Druck rascher von dem Maximum herab; bald aber verschwindet der Unterschied (wohl weil bei sinkendem Drucke die diastolische Überfüllung der Klappenfehlerherzen nachläßt), und wir sehen das Klappenfehlerherz mit derselben Kraft ausdauern wie das gesunde; die Druckkurven liegen fast in gleicher Höhe. „Wir schließen daraus, daß der für äußere Arbeit verfügbare Teil der Kraft, welche bei der Systole zur Entfaltung kommt, bei dem hypertrophischen Herzen mit Aorteninsuffizienz und dem normalen Herzen mit schlußfähigen Aortenklappen nicht verschieden ist, daß also die Reservekraft des hypertrophischen und des normalen Herzmuskels gleich ist."

TANGL[523]) hat in einer sorgfältigen, methodischen Arbeit untersucht, wie sich die Muskelfasern des Herzens bei experimentell hervorgerufener Hypertrophie verhalten. GOLDENSTERN[522]) hatte an Leichenmaterial vom Menschen die Querdimensionen der Herzmuskelfasern bei normalen, atrophischen und hypertrophischen Herzen bestimmt. Die Messung erfolgte an in MÜLLERscher Flüssigkeit fixiertem, in Zelloidin eingebettetem Material an Querschnittpräparaten; es wurden je 100 Querschnitte gemessen. Die Hauptresultate der Messungen GOLDENSTERNS sind in nachfolgenden Tabellen enthalten:

Querdurchmesser der Muskelfasern normaler Herzen von Erwachsenen.

Alter	Geschlecht	Wand des linken Ventrikels	Medialer Papillarmuskel der Valvula mitralis	Wand des rechten Ventrikels	Vorderer lateraler Papillarmuskel der Valvula tricusp.
31 Jahre	männlich	11,85 μ	18,01 μ	10,34 μ	14,82 μ
41 „	„	13,02 „	17,61 „	11,00 „	13,71 „
49 „	„	13,67 „	16,99 „	11,92 „	12,76 „
	Mittelwert	12,85 μ	17,54 μ	11,09 μ	13,49 μ

Querdurchmesser der Muskelfasern normaler kindlicher Herzen.

Alter	Geschlecht	Wand des linken Ventrikels	Medialer Papillarmuskel der Valvula mitralis	Wand des rechten Ventrikels	Vorderer lateraler Papillarmuskel der Valvula tricusp.
Unreife Frühgeburt	männlich	5,20 μ	5,73 μ	4,75 μ	5,38 μ
Neugeborenes	weiblich	—	6,67 „	—	6,82 „
„	männlich	5,66 „	—	5,54 „	—
„	„	5,22 „	7,35 „	4,88 „	—
24 Tage	weiblich	5,23 „	6,16 „	4,85 „	6,05 „
3½ Jahre	„	9,73 „	13,03 „	7,86 „	7,60 „

Querdurchmesser der Muskelfasern atrophischer Herzen von Erwachsenen (Atrophia fusca cordis).

Alter	Geschlecht	Wand des linken Ventrikels	Medialer Papillarmuskel der Valvula mitralis	Wand des rechten Ventrikels	Vorderer lateraler Papillarmuskel der Valvula tricusp.
21 Jahre	männlich	10,34 μ	15,19 μ	8,27 μ	11,99 μ
31 „	weiblich	10,79 „	15,53 „	7,90 „	12,13 „
34 „	„	8,83 „	14,86 „	7,94 „	13,64 „
34 „	männlich	12,54 „	13,82 „	10,93 „	13,52 „
45 „	„	10,19 „	14,56 „	7,34 „	11,49 „
50 „	weiblich	10,49 „	15,87 „	7,65 „	12,14 „
57 „	„	10,63 „	— „	7,61 „	11,21 „
60 „	„	9,68 „	15,45 „	9,55 „	11,89 „
61 „	männlich	14,11 „	14,26 „	13,16 „	13,74 „
	Mittelwert	10,84 μ	14,94 μ	8,93 μ	12,42 μ

Querdurchmesser der Herzmuskelfasern bei Hypertrophie beider Ventrikel.

Alter	Geschlecht	Wand des linken Ventrikels	Medialer Papillarmuskel der Valvula mitralis	Wand des rechten Ventrikels	Vorderer lateraler Papillarmuskel der Valvula tricusp.
36 Jahre	männlich	18,50 μ	20,44 μ	—	19,35 μ
58 „	„	18,39 „	19,68 „	19,24 μ	18,27 „
63 „	„	19,02 „	18,60 „	14,97 „	18,50 „
63 „	„	14,69 „	16,44 „	11,71 „	15,11 „
	Mittelwert	17,65 μ	18,79 μ	15,31 μ	17,81 μ

Querdurchmesser der Herzmuskelfasern bei Hypertrophie des linken Ventrikels.

Alter	Geschlecht	Wand des linken Ventrikels	Medialer Papillarmuskel der Valvula mitralis	Wand des rechten Ventrikels	Vorderer lateraler Papillarmuskel der Valvula tricusp.
38 Jahre	weiblich	16,69 μ	22,32 μ	16,00 μ	13,59 μ
49 „	„	16,43 „	18,50 „	11,18 „	11,97 „
53 „	männlich	15,02 „	19,30 „	11,67 „	12,31 „
73 „	weiblich	15,32 „	21,03 „	14,77 „	14,02 „
74 „	männlich	16,07 „	19,18 „	14,69 „	15,04 „
	Mittelwert	15,91 μ	20,07 μ	13,60 μ	13,39 μ

Aus den Tabellen geht hervor, daß die Muskelzellen hypertrophischer Herzen bedeutend größer sind als die normaler, daß also die Hypertrophie wesentlich auf der Volumvergrößerung der Muskelzellen beruht.

Tangl prüfte die Frage bei Kaninchen, bei denen er experimentell eine Hypertrophie des linken Ventrikels erzeugte. Zu diesem Zwecke zerstörte er nach dem Vorgange von Rosenbach mit einer durch die rechte Karotis eingeführten Sonde eine oder zwei Klappen der Aorta. Es entwickelte sich in 16 Fällen eine exzentrische Hypertrophie; Komplikationen (Entzündung des Endokards oder Myokards) traten nicht ein. Tangl untersuchte kleine Stückchen vom linken Ventrikel (immer derselben Stelle entnommen) in 33 % Kalilauge (30—45 Minuten langes Verweilen, dann Zerzupfen auf dem Objektträger — ebenfalls in 33 % KOH); es wurden immer je 100 Fasern gemessen, und das arithmetische Mittel der Messungen genommen. Tangl bestimmte außerdem das Gewicht des Herzens im Verhältnis zum Körpergewicht der Tiere wie zum Gesamtgewicht der beiden Nieren. Das Gewichtsverhältnis

$\frac{\text{rechte Niere} + \text{linke Niere}}{\text{Herz}}$ soll nämlich nach Grawitz und Israel*) viel konstanter sein als das Verhältnis $\frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Herz}}$. Tangl erhielt folgende Resultate:

Gewichtsverhältnisse normaler Kaninchenherzen.

Körpergewicht	Absolutes Herzgewicht	Relatives Herzgewicht auf 1000 g Körpergewicht	Rechte Niere + linke Niere / Herz
610 g	1,81 g	2,97 g	2,98 g
950 „	2,49 „	2,62 „	2,69 „
980 „	3,04 „	3,10 „	2,41 „
1000 „	2,33 „	2,33 „	2,98 „
1150 „	3,33 „	2,89 „	2,23 „
1270 „	3,39 „	2,67 „	2,85 „
1340 „	3,09 „	2,31 „	3,31 „
1410 „	4,24 „	3,04 „	2,56 „
2300 „	5,49 „	2,39 „	2,96 „
2600 „	6,41 „	2,47 „	2,15 „

Querdurchmesser der Muskelfasern normaler Kaninchenherzen.

Absolutes Herzgewicht	Fasern-durchmesser	Absolutes Herzgewicht	Fasern-durchmesser
0,21 g	5,57 μ	3,04 g	14,21 μ
0,93 „	8,44 „	3,09 „	13,23 „
1,69 „	10,18 „	3,33 „	13,84 „
2,47 „	13,01 „	3,50 „	15,43 „
2,54 „	12,84 „	4,29 „	14,92 „
2,65 „	11,21 „	4,60 „	15,40 „
2,66 „	12,70 „	5,39 „	15,67 „
2,94 „	11,44 „	6,24 „	15,33 „

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß, je größer das Herz, i. e. je älter das Tier, um so dicker sind die Muskelfasern. Im embryonalen Leben und eine Zeitlang nach der Geburt wächst das Herz durch Volumzunahme und Teilung der Muskelzellen. Später beruht das Wachstum des Herzens wesentlich auf der Vergrößerung der Muskelzellen.

Bei den operierten Tieren entwickelte sich auf die Aortenklappeninsuffizienz zunächst eine Dilatation des linken Ventrikels. Die Dilatation entsprach der Größe des Klappendefektes. Hypertrophie des Ventrikels war zum ersten Male nachzuweisen am 19. Tage des Bestehens der Insuffizienz. Über diese Zeit hinaus war Hypertrophie immer vorhanden. Hypertrophie wurde angenommen, wenn das relative Herzgewicht (auf 1000 g Körpergewicht berechnet) den normalen Mittelwert 2,58 bedeutend überstieg, bezw. das Verhältnis $\frac{\text{rechte} + \text{linke Niere}}{\text{Herz}}$ kleiner war als 2,82.

*) Grawitz u. Israel, Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Nierenerkrankung und Herzhypertrophie. Virchows Archiv, Bd. 77, S. 370.

Gewichtsverhältnisse von Kaninchenherzen mit künstlicher Aortenklappeninsuffizienz.

Körpergewicht	Absolutes Herzgewicht	Relatives Herzgewicht auf 1000 g Körpergewicht	r. Niere + l. Niere / Herz	Zeitdauer der Insuffizienz
1260 g	2,54 g	2,02 g	3,44 g	11 Tage
900 „	2,70 „	3,00 „	3,02 „	12 „
1380 „	3,89 „	2,82 „	1,63 „	19 „
780 „	3,66 „	4,69 „	1,39 „	30 „
740 „	2,65 „	3,58 „	1,79 „	38 „
1220 „	4,44 „	3,64 „	1,47 „	42 „
810 „	3,03 „	3,74 „	1,77 „	46 „
870 „	3,73 „	4,29 „	1,98 „	46 „
2200 „	9,12 „	4,15 „	1,33 „	85 „
880 „	3,00 „	3,41 „	2,05 „	88 „
1340 „	6,38 „	4,76 „	1,14 „	95 „
910 „	4,58 „	5,03 „	1,42 „	98 „
840 „	2,88 „	3,24 „	2,24 „	122 „
1380 „	4,54 „	3,29 „	1,59 „	126 „
1170 „	6,58 „	5,62 „	1,03 „	155 „
1410 „	7,12 „	5,05 „	1,81 „	187 „

Querdurchmesser der Muskelfasern hypertrophischer Kaninchenherzen.

Absolutes Herzgewicht	Fasern-Durchmesser	Absolutes Herzgewicht	Fasern-Durchmesser
2,65 g	13,42 μ	4,54 g	16,42 μ
2,88 „	14,20 „	4,58 „	16,25 „
3,00 „	15,19 „	6,38 „	17,63 „
3,03 „	14,14 „	6,58 „	17,37 „
3,68 „	14,70 „	7,12 „	20,97 „
3,89 „	14,76 „	9,12 „	20,17 „
4,44 „	15,50 „		

Aus dieser Tabelle ergibt sich auf das deutlichste, daß, wie beim physiologischen, so auch beim pathologischen Wachstum, bei der Hypertrophie des Herzens mit der Zunahme des absoluten Herzgewichtes der Querdurchmesser der Muskelfasern zunimmt. Tangl kommt also zu dem gleichen Resultat wie Goldenberg, daß die Hypertrophie des Herzens hauptsächlich auf Dickenzunahme der Muskelfasern beruht. Anzeichen für eine Vermehrung der Zahl der Muskelfasern, die Goldenberg als möglich hinstellt, konnte Tangl nicht finden.

Tangl macht die Bemerkung, daß bei allen seinen herzkrank gemachten Versuchstieren der hypertrophische Ventrikel so vollkommen der größeren Arbeitsanforderung entsprach, daß sich keinerlei Symptome der „Inkompensation“ gezeigt haben. Nur in einem einzigen Falle fand er am 155. Tage der Insuffizienz bei der Sektion einen nicht zu großen Ascites. Degenerationen an den Muskelzellen waren nicht vorhanden; ebensowenig war das interstitielle Bindegewebe vermehrt.

Unter der Leitung von Tangl hat Balint an Tieren mit experimentell erzeugter Aorteninsuffizienz Untersuchungen angestellt, um womöglich die Ursache der bei Herzhypertrophien sich schließlich einstellenden Kompensationsstörungen (s. „Allgemeinen Teil“ S. 784) zu ergründen[524]. Er benutzte als Versuchstiere hauptsächlich Hunde; die Zerstörung der Aortenklappen wurde nach den Angaben von Rosenbach ausgeführt.

Balint benutzte jedoch eine Sonde mit hakenförmigem Ende, sodaß beim Zurückziehen der Sonde die durchlöcherte Klappe auch abgerissen wurde, wodurch der Grad der Insuffizienz beträchtlich erhöht wurde. Die Zerstörung der Aortenklappen hatte in jedem Falle Hypertrophie des Herzens zur Folge; der Grad der Hypertrophie stand im Verhältnis zu der Größe des Klappendefektes.

Über die Gewichtsverhältnisse der normalen Hundeherzen gibt die nachstehende Tabelle Auskunft. (Als „relatives Herzgewicht" ist das auf 1000 g Körpergewicht entfallende Herzgewicht aufgeführt.)

Körpergewicht	Absolutes Herzgewicht	Relatives Herzgewicht
3780 g	38,5 g	10,21 g
2400 „	51,5 „	9,54 „
3520 „	32,1 „	9,13 „
4312 „	46,4 „	10,76 „
6015 „	53,4 „	8,89 „
5715 „	55,6 „	9,73 „
5040 „	52,2 „	10,37 „
6234 „	53,2 „	8,54 „
3210 „	29,1 „	9,08 „
3543 „	32,5 „	9,17 „
4215 „	39,5 „	9,38 „
7513 „	80,3 „	10,70 „
6515 „	65,0 „	9,98 „
7600 „	77,8 „	10,24 „
3120 „	27,4 „	8,79 „
4718 „	41,6 „	8,83 „
5100 „	50,3 „	9,87 „
3050 „	32,6 „	10,69 „
3815 „	40,8 „	10,71 „

Der Mittelwert der relativen Herzgewichte beträgt 9,71 g; das kleinste relative Herzgewicht war 8,54 g, das größte 10,76 g; die Abweichungen übersteigen also nach beiden Richtungen kaum 1 g.

Die Herzgewichte der Hunde mit Aorteninsuffizienz waren:

Dauer der Insuffizenz	Körpergewicht	Absolutes Herzgewicht	Relatives Herzgewicht	Herzbefund
81 Tage	3500 g	56,4 g	16,13 g	2 Klappen zerstört
293 „	6460 „	79,7 „	12,35 „	1 Klappe „
126 „	4510 „	59,5 „	13,21 „	1 „ „
57 „	3450 „	51,6 „	14,96 „	2 Klappen „
43 „	3820 „	47,7 „	12,48 „	1 Klappe „
62 „	3920 „	53,3 „	13,60 „	1 „ „
46 „	3350 „	51,5 „	15,37 „	2 Klappen „

Das relative Herzgewicht zeigte sich demnach ganz bedeutend größer als bei den normalen Tieren; es war also in jedem einzelnen Falle Hypertrophie des Herzens (bezw. des linken Ventrikels) eingetreten.

Von den Tieren mit künstlich herbeigeführter Hypertrophie zeigte — innerhalb der Beobachtungsdauer — kein einziges spontan auftretende Kompensationstörung*). Es ist dies ein neuer Beweis dafür (was ja

*) Klappenfehler, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz infolge von Kompensationstörungen treten bei Tieren gar nicht selten spontan ein, insbesondere bei Zughunden und Arbeitspferden. Die Klappenfehler der Tiere sind hinsichtlich ihrer Ätiologie wie ihrer Symptome denen des Menschen durchaus ähnlich; nur sollen die Affektionen des rechten und des linken Ventrikels fast gleich häufig sein. Das

auch aus den oben besprochenen Experimenten hervorgeht), daß nicht etwa, wie frühere Beobachter wollten und auch in neuerer Zeit noch einzelne Forscher (ALBRECHT*), LETULLE**)) behaupten, die Hypertrophie der Herzmuskelfasern an sich schon den Keim der Degeneration, der späteren Dekompensation, in sich trägt.

BALINT hat dann weiter Versuche angestellt, in denen er an Tieren mit Aorteninsuffizienz durch gewisse Eingriffe eine krankhafte Veränderung an der Muskulatur bezw. an dem Nervensystem des Herzens herbeizuführen suchte. Versuche, nach dem Vorgange von WYSSOKOWITSCH***) eine Endokarditis hervorzurufen, führten nicht zum Ziele, indem auf die intravenöse Injektion von Staphylococcus pyogenes aureus bei Tieren mit zerstörten Aortenklappen sich zwar Endokarditis entwickelte, aber die akute ulzeröse Form, die in kurzer Zeit zum Tode führte.

BALINT hat dann weiter an Tieren mit Aorteninsuffizienz fettige Degeneration des Herzmuskels erzeugt, indem er ihnen Phosphor beibrachte.

Ein Hund von 8400 g, zwei Aortenklappen zerstört, bekam täglich je 2 mg Phosphor, in Öl gelöst, subkutan; das Tier nahm stark an Gewicht ab (in 12 Tagen über 1 kg); es starb nach 33 Tagen, nachdem es im ganzen 66 mg Phosphor bekommen; das Herz zeigte enorme fettige Degeneration.

Hund von 4720 g, eine Aortenklappe zerstört, stirbt nach 34 Tagen, nachdem er 17 Pravazspritzen à 2 mg Phosphor erhalten; ausgedehnte Herzverfettung.

Beide Hunde zeigten während des Lebens keinerlei Zeichen der Inkompensation: fettige Degeneration schädigt also an sich die Leistungsfähigkeit des hypertrophischen Herzens (wie auch die des normalen Herzens) nicht in so hochgradiger Weise, daß daraus eine Insuffizienz entstehen könnte. Daraus schließt BALINT, daß auch beim Menschen die Herzmuskelverfettung, die in hypertrophischen Herzen nicht selten in verschiedenem Grade und verschiedener Ausdehnung gefunden wird, nicht die Ursache der Dekompensation sein kann bezw. zu sein braucht.

Da durch Degenerationszustände an den Herzmuskelfasern eine Dekompensation des hypertrophischen Herzens nicht hervorzurufen war, suchte BALINT dies durch Schädigung des Herznervensystems zu erreichen. Zu diesem Zweck durchschnitt BALINT den einen Vagosympathikus des Hundes bezw. beide Vagi, und zwar, um die nach Durchschneidung beider Vagi auftretende Schluckpneumonie zu vermeiden, den linken Vagus am Halse und den zweiten da, wo er unter der Arteria subclavia den Nervus recurrens bereits verlassen hat. Auf doppelseitige Vagusdurchschneidung trat bei Tieren mit normalem Herzen der Tod fünf bis sechs Tage nach der Durchschneidung ein; die mit Herzklappenfehlern behafteten Tiere gingen viel früher — nach 24 bezw. 36 Stunden — ein. (Bei allen Tieren wurde Lungenödem bezw. Blutüberfüllung der

häufigste ätiologische Moment ist auch hier die Endokarditis. Die Klappenfehler können, durch Hypertrophie des Herzmuskels gut kompensiert, lange Zeit ohne Krankheitsymptome bestehen; später stellt sich jedoch in der Regel Erschöpfung des Herzmuskels ein, und das Tier geht unter den typischen Symptomen der Herzinsuffizienz (frequentem Puls, Atemnot, Cyanose, Hydrops, Albuminurie) zugrunde.

*) ALBRECHT, Der Herzmuskel. Berlin 1903.

**) LETULLE, Recherches sur les hypertrophies cardiaques sécondaires. Paris 1889.

***) WYSSOKOWITSCH, Über die künstliche mykotische Endokarditis. VIRCHOWS Archiv, Bd. 103, S. 310.

Lungengefäße gefunden.) Durchschneidung des einen Vagus führte bei normalen Tieren keine dauernden Störungen herbei (die Tiere lebten 88 bis 127 Tage); dagegen trat bei den Aorteninsuffizienztieren (bei Hunden und Katzen) nach einer gewissen Zeit Inkompensation ein.

Hund von 3450 g; linker Vagus reseziert, gleichzeitig zwei Aortenklappen zerstört. Das Tier zeigt zunächst keine krankhaften Störungen. Am 28. Tage wird beschleunigte Atmung beobachtet, am 32. ausgesprochene Dyspnoe. Am 57. Tage hochgradige Schwäche; kleinblasige Rasselgeräusche über der Lunge, Tod. In der Bauchhöhle 38 ccm, in der Brusthöhle 32 ccm rein-seröses Exsudat; in der Lunge Ödem; die Leber vergrößert, fest, cyanotisch; in den Nieren geringe fettige Degeneration. Relatives Herzgewicht 14,96 g. Die hypertrophischen Herzmuskelfasern zeigen keinerlei Degenerationszustände.

Auch bei drei anderen Hunden mit gleichzeitiger Aortenklappenzerstörung und Vagusresektion zeigte sich (nach 43, 62 bezw. 46 Tagen) seröser Erguß in die Bauchhöhle, Stauungsleber, Lungenhyperämie bezw. Lungenödem, auch beginnende fettige Degeneration der Niere. Relatives Herzgewicht 12,48 resp. 13,6 resp. 15,37. Der gleiche Befund zeigte sich bei einer Katze.

Balint hat dann Versuche angestellt, bei denen die Resektion des einen Vagus erst nach voll entwickelter Hypertrophie des Herzens (126 bezw. 243 Tage nach der Aortenklappenzerstörung) vorgenommen wurde. Der eine Hund verendete vier, der andere 10 Tage nach der Vagusdurchschneidung; beide Tiere zeigten bei der Sektion Lungenödem.

An Kaninchen war im Gegensatz zu Hunden und Katzen Zerstörung von Aortenklappen und einseitige Vagotomie ohne irgendwelchen Erfolg. Die Tiere lebten lange Zeit ohne jedes krankhafte Symptom und zeigten auch bei der Sektion keine Spur einer Inkompensation.

Balint zieht aus seinen Versuchen den Schluß, daß „beim Zustandekommen der Inkompensation des Herzens die Veränderung des Nervenmechanismus des Herzens eine sehr wesentliche Rolle spiele“. Balint hat im Gegensatz zu Fantino (s. „Allg. Teil“, S. 724) an den Herzmuskelfasern auf Vagusdurchschneidung keine Degeneration gefunden. Er glaubt, daß die Ursache der Inkompensation auch beim menschlichen Klappenfehlerherzen „nicht so sehr in der Herzmuskulatur als in der funktionellen oder anatomischen Veränderung des Herznervensystems zu suchen ist“. Die Resultate der Balintschen Versuche sind zweifellos interessant; jedoch müßte die Zahl der Versuche bedeutend vermehrt, und die Versuchsbedingungen variiert werden, ehe man so weitgehende Schlüsse aus denselben ziehen kann.

2. Veränderungen an den Ganglienzellen des Herzens.

Über die Bedeutung der Ganglienzellen des Herzens herrscht, wie im „Allgemeinen Teile“ dargelegt wurde, noch durchaus keine Klarheit. Es ist daher offenbar, daß, wenn man an den Nervenzellen des Herzens pathologische Veränderungen antrifft, man durchaus kein Anzeichen dafür hat, was diese Veränderungen für die Funktion des Herzmuskels bedeuten. Immerhin ist die Konstatierung solcher Veränderungen recht interessant.

Wer Untersuchungen über Änderungen des anatomischen Verhaltens von Ganglienzellen anstellen will, muß sich natürlich über das normale anatomische Verhalten wie über die örtliche Verbreitung der Nervenzellen vorher genau orientieren. Eine sorgfältige Untersuchung über den Gegenstand liegt von OTT vor[525]), der auch die spärliche ältere Literatur aufführt. Um sich über die topographische Verbreitung der Ganglienzellen beim Menschen zu orientieren, zerlegte OTT das Herz eines fünfmonatlichen Fötus in Serienschnitte. Er fand in den dem Ventrikel entstammenden Schnitten keine Spur von Ganglien vor. Erst an der Atrioventrikulargrenze, insbesondere an der Umwandung der Pulmonalis und Aorta, zeigten sich die ersten Ganglienzellen. Von hier aus den Vorhöfen entlang nach aufwärts, rechts mehr als links, wurden die Ganglienzellen immer zahlreicher, die Gruppen bedeutender. Am ausgebreitetsten fanden sie sich immer im Septum atriorum, und zwar vorwiegend in dem vorderen und hinteren dicken Abschnitt desselben, während in der mittleren, dünnen Partie Nervenzellen kaum vorkamen. Auch in der Zirkumferenz der Vorhöfe fanden sich die daselbst verlaufenden Nerven von Ganglien durchsetzt, besonders an dem hinteren Umfang der Vorhöfe. Die Zahl der Ganglienzellen nahm mit der Entfernung von der Scheidewand immer mehr ab, sodaß an der äußeren Peripherie der Vorhöfe Ganglienzellen nicht mehr zu finden waren. Ganglienzellengruppen waren ferner an den Einmündungstellen der großen Venen in die Vorhöfe, vorzüglich in der zwischen den beiden Hohladern gelegenen Partie des rechten Vorhofs, nachzuweisen. — Die am fötalen Herzen erhobenen Befunde wurden durch die Untersuchung entsprechender Stellen vom Herzen des Erwachsenen bestätigt. Die Ganglienzellen sind vorwaltend in das subperikardiale Bindegewebe eingebettet; jedoch sind sie auch — wenn auch weit spärlicher — in der Muskulatur selbst (namentlich in der Vorhofscheidewand) zu finden. — OTT untersuchte nun in 30 Krankheitsfällen verschiedenster Art die Herzganglien, indem er entsprechende Stücke des Herzens in FLEMMINGsche Lösung einlegte, in Paraffin einbettete und mit DELAFIELDschem Hämatoxylin oder mit Cochenille-Alaun färbte. Von Befunden früherer Autoren erwähnt OTT folgendes:

IWANOWSKI fand bei Fällen von Flecktyphus die Ganglienzellen gequollen und trüb, die Kerne undeutlich oder gar nicht zu sehen, das Kapselendothel der Zellen öfter geschwollen, in dem Zwischengewebe, z. T. auch im Innern der Kapsel, runde Granulationselemente.

PULJATIN untersuchte fünf Fälle von Herzerkrankungen; bei frühzeitigem Stadium fand er Hyperämie und granulierende Entzündung an den Nervenganglien angedeutet; in späteren Stadien wurde in den Ganglien interstitielle Entzündung mit Wucherung von festem Bindegewebe mit nachfolgender Veränderung der Ganglienzellen, die sich in Fett- und Pigmententartung äußerte, gefunden. In einem Fall war ein hoher Grad von pathologischen Veränderungen in den Nervenganglien mit vollkommener Degeneration, sogar Verschwinden der Ganglienzellen und Kalkinfiltration des Zwischengewebes vorhanden.

WASSILIEFF fand bei Lyssa das Endothel der die Nervenzellen umhüllenden Scheiden stellenweise geschwollen; im Inneren der Scheiden und im interstitiellen Gewebe der Ganglien fanden sich lymphoide Elemente. In den Nervenzellen selbst erschien das Protoplasma mehr oder weniger getrübt, die Kerne undeutlich oder gar nicht sichtbar; in einzelnen Zellen fand sich Anhäufung eines feinkörnigen Pigments. Die Nerven-

zellen füllten — angeblich wegen Ödem — ihre Scheide nicht vollkommen aus, sodaß zwischen beiden ein freier Raum blieb.

WINOGRADOW untersuchte die Ganglienzellen des Herzens an zwei an Chloroformvergiftung Verstorbenen. Die Nervenzellen zeigten sich hochgradig degeneriert; sie waren weniger durchsichtig, von feinen, gleichmäßig großen Körnern durchsetzt, die entweder an der Peripherie der Zelle zerstreut waren oder das Protoplasma vollkommen erfüllten, die Kerne dabei verdeckend. In Essigsäure lösten sich die Körner; die Zelle wurde durchsichtig, der Kern trat deutlich hervor. Die Kerne zeigten z. T. auch körnige Beschaffenheit, wobei die Konturen undeutlich und unregelmäßig wurden. — In einem Falle von infektiöser Pneumonie fand WINOGRADOW parenchymatöse Entzündung der Herzganglien; die Ganglienzellen waren geschwellt, trüb, granuliert und kernlos; das interstitielle Gewebe war gewuchert.

OTT fand in den von ihm untersuchten Fällen folgende verschiedene Gruppen von Veränderungen:

1. „Mehr oder weniger reichliche Entwickelung von Rundzellen im Zwischengewebe sowie Vermehrung und Quellung der Kerne der SCHWANNschen Scheide; die Ganglienzellen meist wenig verändert, bloß in ihrem Protoplasma getrübt, Kerne und Kernkörperchen sichtbar; nur in höheren Graden die Ganglienzellen wie zusammengedrückt. Die Blutgefäße meist dilatiert, stärker gefüllt.

2. Ebenfalls Vermehrung und Quellung der Kerne der SCHWANNschen Scheide neben Rundzellenentwickelung im Zwischengewebe; überdies mehr oder weniger reichliche Entwickelung faserigen Bindegewebes. Die Ganglienzellen dabei in ihrem Kontur verändert, in einzelnen Fällen von faserigem Bindegewebe fest umschlossen, in anderen Fällen durch eine wie geronnen aussehende, strukturlose, durchscheinende Masse von der SCHWANNschen Scheide abgedrängt; ihre Kerne nicht mehr zu sehen.

3. Hieran schließen sich die Fälle, wo bei ziemlicher Entwickelung von Rundzellen die Ganglienzellen in ihrem Protoplasma stark getrübt, mit reichlicher Einlagerung von Fettkörnchen in demselben und ohne Kerne erscheinen.

4. Keine Rundzellenentwickelung, sondern nur faserige Verdichtung des Zwischengewebes; selbst die Kerne der SCHWANNschen Scheide nicht mehr zu sehen, das Zwischengewebe reichlich mit Fettkörnchen durchsetzt. Das Protoplasma der Ganglienzellen trüb, fettig entartet, die Kerne kaum sichtbar.

5. Bindegewebssubstanzen gar nicht vermehrt, das interstitielle Gewebe zuweilen gelockert; die Hauptveränderung in den Ganglienzellen selbst, die in ihrem Protoplasma getrübt, von zahlreichen Fettkörnchen durchsetzt, stellenweise wie aufgequollen oder geschrumpft erscheinen, die Zellkerne nur hier und da noch erkennen lassen."

Die Befunde der ersten vier Gruppen stehen in einem auffallenden Gegensatz zu dem der fünften Gruppe. Während bei jenen die Veränderungen der bindegewebigen Elemente das Charakteristische darstellen, sieht man bei der fünften Gruppe die Veränderungen beinahe nur auf die Nervenzellen beschränkt. Demzufolge lassen sich zwei deutlich voneinander getrennte Haupttypen unterscheiden, die als „bindegewebige Hyperplasie" und als „parenchymatöse Degeneration" bezeichnet werden können. Während die dem Typus der bindegewebigen Hyperplasie zugehörigen Fälle sämtlich solche sind, in welchen meist länger dauernde, zu Hypertrophie des Herzens führende Prozesse vorliegen, wie

Endo-, Myo-, Perikarditis, Behinderung des Lungenkreislaufes oder Erkrankungen der Nieren, so betrifft die parenchymatöse Degeneration meist solche Fälle, welche mit einer qualitativen Veränderung des Blutes bezw. einer Infektion (Urämie, Pyämie, Sepsis) einhergehen.

„In klinischer Beziehung ließen sich aus den Ergebnissen der Untersuchung keine Anhaltspunkte gewinnen, welche aus der im Leben beobachteten Herztätigkeit einen Schluß auf die pathologischen Verhältnisse der Herzganglien gestatten oder eine Beeinflussung der Herzaktion in bezug auf deren Frequenz oder Rhythmus seitens der veränderten Ganglien erkennen lassen würden."

Über die Veränderungen der Herzganglien bei akuten und subakuten Endokarditiden bringt KUSNEZOW[227]) eine Mitteilung, in welcher er zugleich die Literatur über unseren Gegenstand (mit dem sich insbesondere russische Autoren beschäftigt haben) ergänzt.

KOPLEWSKY untersuchte die Ganglien in 13 Fällen von Atrophie und in 7 Fällen von Hypertrophie des Herzens. Er fand, daß der Grad der Veränderung der Nervenzellen in geradem Verhältnis zu der Veränderung der Muskelsubstanz steht. Bei Herzatrophie und beim Eintritt von regressiven Störungen im hypertrophischen Herzen wird ein Teil der Nervenzellen kleiner und verfällt der Fettpigment- und Amyloiddegeneration (? — wohl hyaline Degeneration); im progressiven Stadium der Hypertrophie vergrößern sich die Ganglienzellen, indem sie dabei alle den normalen Zellen eigentümliche Eigenschaften beibehalten.

USSKOW untersuchte die Herzganglien bei Herzhypertrophie; er fand Verdickung der Kapseln und Vermehrung ihrer Kerne; im Protoplasma der Nervenzellen waren keine Veränderungen bemerkbar.

HOFMANN fand in einem Fall von Sklerose der Kranzarterien beträchtliche Vermehrung des interstitiellen Gewebes der Ganglien, körnige Beschaffenheit des Protoplasmas der Nervenzellen und hochgradige Verdickung der endothelialen Kapsel.

Nach POLETIKA enthielten in zwei Fällen von Sklerose der Kranzarterien die Nervenzellen Fettkörnchen, und meist fehlten ihnen die Kerne. Das Kapselendothel war vermehrt; die kleinen Arterien waren verdickt, und ihre Wandungen stellenweise hyalin degeneriert.

TSCHOLOWSKY fand in zwei Fällen von Beriberi die Nervenzellen atrophiert, ihr Protoplasma körnig; in dem einen Falle erschienen die Zellen zackig und enthielten Vakuolen.

PUSCHKAREW fand in 17 Fällen von Recurrens in den Nervenzellen Fettkörnchen. Das Endothel war vermehrt, und die die Ganglien umgebenden Gefäße häufig hyperämisch.

HALE WHITE untersuchte die Herzganglien bei 10 an verschiedenen, meist chronischen Krankheiten gestorbenen Personen im Alter von 8 bis 73 Jahren. Er fand in keinem der Fälle an den Nervenzellen irgendwelche Abweichungen von der Norm.

KUSNEZOW hat 23 Fälle von akuter Endokarditis untersucht. Er entnahm sowohl aus dem oberen wie aus dem unteren Teile der Vorhofscheidewand dreieckförmige Stücke; die von der Endokarditis ergriffene Klappe wurde mit dem unteren Dreieck abgetrennt. Als Fixierungsmittel empfiehlt KUSNEZOW besonders konzentrierte Sublimatlösung (7 % $HgCl_2$ in physiol. NaCl-Lösung — 24 Stunden lang): die Färbung wurde hauptsächlich mit EHRLICHscher Hämatoxylin-Eosinmischung vorgenommen. Die Resultate der KUSNEZOWschen Untersuchungen sind folgende:

1. „Bei akuten Endokarditiden beobachtet man Erkrankung der Ganglien in Form von entzündlicher Granulationsbildung, Vermehrung und Schwellung des Kapselendothels und albuminoider und Fettdegeneration der Nervenzellen selbst.

2. Die zu beobachtenden Veränderungen der im unteren Teile der Vorhofscheidewand gelegenen Herzganglien bei akuten Endokarditiden hängen zum größten Teil von der Verbreitung des Granulationsprozesses per continuitatem von der Klappe auf das die Ganglienzellen umgebende Fettgewebe ab.

3. Vakuolisation der Nervenzellen wird bei akuten Endokarditiden nicht beobachtet.

4. Pigmentdegeneration der Nervenzellen des Herzens ist nicht immer eine physiologische Erscheinung und nicht immer vom Alter des Individuums abhängig.

5. Bei Herzhypertrophie ist Pigmentanhäufung im Protoplasma der Nervenzellen eine gewöhnliche Erscheinung.

6. Die Veränderungen der Muskelsubstanz des Herzens stehen in der Mehrzahl der Fälle nicht in geradem Verhältnis zu den Veränderungen der Herzganglien.

7. Die Abhängigkeit der Alteration der Herztätigkeit während des Lebens von Erkrankungen der Herzganglien auf pathologisch-anatomischem Wege herzustellen, gelingt nur in seltenen Fällen".

Nachdem man durch die Nisslsche Methode bis dahin ungeahnte Aufschlüsse über den feineren Aufbau der Ganglienzellen erhalten hatte, begann man bald auch mittels dieser Methode die Veränderungen, die durch Gifte an den Nervenzellen der verschiedenen Zentralsysteme gesetzt werden, zu analysieren. Auch an den Ganglienzellen des Herzens wurde die so ungemein erfolgreiche Nisslsche Methode angewandt.

Deutsch und Konrad untersuchten die Veränderungen, die an den Ganglien der Herzen von Säugetieren durch gewisse Herzgifte hervorgebracht werden[527]. Zu den Versuchen wurden Hunde benutzt, die mit Digitalis, Atropin, Muskarin vergiftet wurden.

Als für die Untersuchung geeignetste Stelle wurde der hintere Teil der Vorhofscheidewand benutzt: die einem aufrechtstehenden Prisma nicht unähnliche, im Durchschnitte dreieckige Partie derselben, welche beiderseits von den das Septum atriorum mit der hinteren Vorhofwand verbindenden Muskelzügen, rückwärts aber vom Epikard begrenzt wird und mit Fettgewebe erfüllt ist. In diesem Fettgewebe finden sich beim Hunde stets sehr zahlreiche Ganglien. Auch in Serienschnitten eines menschlichen Embryos erwies sich diese Stelle als die an Ganglien reichste. — Die Ganglienzellen sind meist in wohl abgegrenzten Anhäufungen, „Ganglien", zu finden, und zwar knapp unter dem Perikard (in dem subperikardialen Fettgewebe), seltener zwischen den Muskelzügen; sie sind im allgemeinen rundlich oder oval. Die Größe der einzelnen Ganglienzellen ist verschieden; sie variiert zwischen 20 und 40 μ. Jede Zelle besitzt eine bindegewebige Scheide, welche innen von einer einreihigen Schicht von spindelkernigen Endothelzellen ausgekleidet ist. Der Raum zwischen der Zelle und der Scheide, der sogenannte perizelluläre Raum, ist beim Hunde immer äußerst eng, spaltförmig. — Die mikroskopische Untersuchungsmethode war folgende: Die Organstücke — womöglich nicht

über 3—4 mm dick — kamen auf zwei Tage in absoluten Alkohol, dann 12 Stunden in Ätheralkohol, 12 Stunden in dünnflüssiges, 6 Stunden in dickes Zelloidin; nachher wurden sie in Zelloidin eingebettet und unter 80 % Alkohol geschnitten. Die sehr feinen Schnitte kamen in die bis zur Bläschenbildung erhitzte, dann von der Flamme entfernte Methylenblaulösung (Patent B-Methylenblau MERCK 3,75 g, Sapo Venetus 1,75 g, in 1 Liter Aq. dest. gelöst) und blieben bis zum Erkalten derselben darin; dann wurde die überschüssige Farbe durch 10 % Anilinalkohol entfernt, bis die Schnitte leicht himmelblau wurden. Aus der Anilinalkohollösung wurden die Schnitte mittels Spatels auf den Objektträger gebracht, mit Kajeputöl aufgehellt, mit Filtrierpapier getrocknet und in Xylolkanadabalsam eingeschlossen. (Die Zeit des Differenzierens in Anilinalkohol muß ausprobiert werden; sie schwankt je nach der Dicke des Schnittes zwischen 20 Sekunden und 1 Minute. Beim Aufhellen dürfen die Schnitte niemals, wenn auch nur für einen Augenblick, vor der Anwendung des Kajeputöls ganz lufttrocken werden — die Schnitte müssen im Moment des Aufhellens noch ein wenig Anilinalkohol enthalten.)

Mittels der NISSLschen Methode färben sich die Ganglienzellen und die subperikardialen Muskelzüge stark, die Bindegewebs- und Muskelkerne schwächer. Das Bild der gefärbten Ganglienzellen ist folgendes: Das Protoplasma ist ungleichmäßig tingiert, indem gefärbte Körnchen — Chromatin — in eine kaum gefärbte Grundsubstanz — Paraplasma — eingelagert erscheinen. Das Chromatin bildet feine, ungleiche Körnchen, welche um den Kern herum eine dichtere Zone bilden, gegen die Peripherie aber immer an Zahl abnehmen; an der Peripherie selbst findet man wiederum einen mehr oder weniger vollständigen Chromatinring, dessen einzelne, ziemlich große Granula bei mittlerer (400facher) Vergrößerung kompakt erscheinen, unter Immersion dagegen unschwer als dichte Anhäufung kleinster Körnchen zu erkennen sind. In der Mitte des Zelleibs, zwischen den beiden (perinukleären und peripherischen) Ringen sind die Körnchen gleichmäßig klein; sie sind aber nicht überall ganz gleich verteilt, sodaß das Protoplasma nicht als feinkörnig, sondern als feinflockig zu bezeichnen ist. Große Chromatingranula sind in der Mitte der normalen Zelle nie zu finden. Das Protoplasma ist hell und ist gegen den Zellkern nicht immer scharf abgegrenzt. Dieser liegt meist exzentrisch auf einer Seite des Zelleibes, ist ganz hell oder nur schwach gefärbt; im Kern finden wir stets einen oder mehrere (drei bis fünf) ungleich große (1—$1^1/_2$ μ), sehr dunkel gefärbte Nukleolen. Manche Zellen besitzen zwei Kerne. Außer den großen wurden auch kleine Ganglienzellen (von 8—10 μ) gefunden, und zwar — seltener — zwischen den großen Zellen, öfters zu kleinen Ganglien vereint bezw. zwischen Nervenfasern eingesprengt; die Zellen sind zuweilen rund, meist aber länglich, spindelförmig und stets intensiv gefärbt. Ihr ganz regelloses Chromatin wird von einigen (3—4 μ) großen, konfluierenden Schollen gebildet. Die beschriebene, typische Struktur der Herzganglienzellen des Hundes ist der Struktur der betreffenden menschlichen Zellen äußerst ähnlich; nur besitzen diese den perinukleären Chromatinring nicht.

Versuche mit Digitalis.

Ein Hund von 8,5 kg (Puls 70—80) erhielt erst durch 3 Tage zweimal täglich je $^1/_2$ ccm Tinctura Digitalis subkutan, dann durch 9 Tage ein Infus von 1 bis zu 5 g steigend Folia Digitalis innerlich (Puls 60 bis 62); dann von Digitalinum NATIVELLE (hauptsächlich Digitoxin ent-

haltend) innerhalb 20 Tagen Dosen von 1 mg steigend bis 5 cg (im ganzen 18,6 cg) subkutan. Die Pulsfrequènz war nunmehr beträchtlich erhöht (110—120), der Puls klein, weich, arhythmisch. In diesem Stadium der Vergiftung wurde der Hund getötet.

Die Ganglienzellen des Herzens wiesen keinerlei von der Norm abweichende strukturelle Besonderheiten auf. Die Kerne zeigten vielleicht etwas schärfere Konturen, das Chromatin des Zelleibes etwas stärkere Körnung: jedoch ist dies durchaus nicht als Zeichen von Degeneration aufzufassen. Lange, schwere Digitalisvergiftung führt also Veränderungen in der anatomischen Struktur der Ganglienzellen nicht herbei.

Versuche mit Atropin.

Ein Hund von 9,4 kg erhielt innerhalb 18 Tagen 2,56 g Atropinum sulfuricum (von 2,5 mg als Einzeldosis bis zu 1 g [!] steigend). Puls normal, 75—80, nach 7 Tagen 140, am 16. Tage 210, sehr arhythmisch, blieb in diesem Zustande bis zum Tode des Tieres. Symptome zerebraler Erregung wurden nicht beobachtet (!). Daß das Tier die kolossale Dosis von 1 g vertrug, ohne zu verenden, muß auf Rechnung der durch die allmähliche Steigerung der Giftdosis erworbenen Giftimmunität gesetzt werden (tödliche Dosis sonst ca. 8 cg pro 1 kg Tier).

Ein Hund von 5,1 kg erhielt in 5 Tagen 135 cg Atropin subkutan; erste Dosis 5 cg, letzte Dosis (an der das Tier verendete) 60 cg. Am letzten Tage bot das Tier das typische Bild der Atropinvergiftung dar: zerebrale Erregungsymptome, klonische Krämpfe, Pupillenerweiterung, Pulsbeschleunigung.

Die Ganglienzellen des Herzens zeigten in beiden Fällen, namentlich im zweiten, bedeutende Veränderungen. Distinkte Chromatingranula waren im Protoplasma nicht oder kaum zu sehen; das Protoplasma war in den meisten Zellen trübe, undurchsichtig, doch nicht homogen, sondern eher „wolkig"; der peripherische Ring war erhalten. Das Protoplasma der Zellen meist ziemlich dunkel; der Kern nicht scharf konturiert. In anderen Zellen (insbesondere bei dem ersten Tiere) bildete das intrazelluläre Chromatin sehr feine, ziemlich dicht aneinandergedrängte, gleichmäßig verteilte Körnchen, welche das Paraplasma fast völlig verdeckten. Das Innere der Zelle war hierdurch weniger transparent, trübe: es war das Bild der parenchymatösen Degeneration oder trüben Schwellung, während die erstbeschriebene Veränderung ein weiter vorgeschrittenes Stadium der Nekrobiose (Chromatinschwund) darstellte. Der Herzmuskel zeigte in dem ersten Fall von Atropinvergiftung keinerlei Veränderungen, im zweiten ganz vereinzelt Fettröpfchen.

Versuche mit Muskarin.

Ein Hund von 7,2 kg erhielt in 16 Tagen 30,5 cg Muskarin (von 1 mg steigend bis 14 cg); dann 10tägiges Aussetzen; hierauf wurden innerhalb von 5 Tagen 80 cg Muskarin (5 cg bis 30 cg pro dosi) gegeben. Pulszahl 46. Nach der Dosis von 30 cg wurde das Tier getötet.

Ein Hund von 6 kg erhielt an 2 Tagen je 20 cg Muskarin. Am dritten Tage schwere Depression. Das Tier erhielt noch 25 cg Muskarin, worauf es nach einigen Stunden verendete.

Die Ganglienzellen des Herzens zeigten in beiden Fällen schwere Veränderungen. Im Falle I bildete das Chromatin keine Körnchen, sondern ziemlich große, kompakte Schollen; auch der peri-

pherische Chromatinring bestand nicht aus eng aneinandergedrängten Körnchen, war vielmehr aus kleinen, kompakten Schollen zusammengesetzt. Das intrazelluläre Protoplasma zeigte große, kompakte, dunkelgefärbte Chromatinschollen, die entweder isoliert lagen oder mittels unregelmäßiger Fortsätze konfluierten, wodurch helle, vakuolenähnliche Paraplasmaflecke begrenzt wurden. Die Veränderungen, die den Zellen ein schon mit geringer Vergrößerung bemerkbares, eigentümlich buntes Aussehen verliehen, waren so allgemein verbreitet, daß sie oft an sämtlichen (etwa 15—20) Zellen eines großen Ganglions nachweisbar waren.

Im Muskarinfall II war das Protoplasma fast homogen, wenig gekörnt, eher wolkig; der peripherische Chromatinring fehlte meist oder bildete einen schmalen Saum. Der Kern war dunkler, seine Konturen öfters nicht scharf. Im II. Muskarinfall wie auch im II. Atropinfall zeigte sich häufig eine Vergrößerung des perizellulären Raumes, wodurch die Zelle asymmetrisch retrahiert erschien.

Der Herzmuskel war bei den Muskarintieren unverändert.

Über die Veränderungen der Ganglienzellen des Herzens durch Chloroform (sowie durch einige andere Körper) hat Schmidt experimentelle Untersuchungen angestellt[538].

Früher hatte bereits Winogradow in zwei Fällen von Chloroformtod die Ganglienzellen des Herzens im Zustande stark entwickelter Albuminoiddegeneration (s. oben) gefunden. Ott hat die Herzganglien in zwei Fällen von Chloroformtod untersucht; er fand Fettdegeneration des Protoplasmas der Nervenzellen. Die Kerne der Zellen waren groß, geschwollen; auch die Kernkörperchen waren vergrößert.

Schmidt hat Hunde, Kaninchen und Affen längere Zeit bezw. wiederholt mit Chloroform narkotisiert. Die Zufuhr der Chloroformdämpfe erfolgte z. T. mittels Wassergebläses durch die Nase, bezw. durch die Trachea, z. T. mittels der „Botscharowschen Maske". Für Narkose von Kaninchen und Affen wurde mit 20 Proz. Chloroform gesättigte Luft verwendet; bei Hunden war (wegen der Maulatmung) 30—60 $^0/_0$ Chloroform-Luftgemisch erforderlich. Der Chloroformverbrauch pro Stunde betrug im Durchschnitt: bei Kaninchen 17,9 ccm, bei Affen 14,5 ccm, bei Hunden 30,3 ccm. Die Tiere wurden z. T. einmal, z. T. wiederholt narkotisiert.

Das Myokard ließ nach einmaliger, selbst mehrstündiger Narkose nichts Abnormes erkennen; dagegen erschien nach wiederholten Narkosen das Herz in den meisten Fällen gelblich verfärbt, besonders deutlich die linke Herzhälfte, die zudem Flecke bezw. feine Streifen zeigte. Die mikroskopische Untersuchung ergab albuminöse Trübung der Muskelzellen mit Fetteinlagerung.

Die Ganglien wurden in der hinteren Vorhofwand, etwas über der Atrioventrikularfurche, an der Übergangstelle ins Septum atriorum untersucht. Kleine Stücke wurden in Flemmingscher Lösung fixiert (4 Tage — darauf 24stündiges Auswaschen, Härten in 70 $^0/_0$, 85 $^0/_0$, absolutem Alkohol — Einbettung in Paraffin) und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Gute Resultate gab auch Fixierung in Sublimat und Färbung mit Thionin.

Das Verhalten der Ganglienzellen im Herzen von normalen Tieren schildert Schmidt folgendermaßen:

„In ein und demselben Ganglienhaufen finden sich hellere und dunklere Zellen nebeneinander; letztere zeigen mehr eckige Formen. Im

Protoplasma der helleren, größeren Zellen liegen die den NISSLschen Körnerschollen entsprechenden Gebilde in einer bestimmten, peripheren Zone, welche auch den Kern enthält, und zwar am dichtesten in der Kernnähe. Vollständig fehlen dagegen die Schollen an demjenigen Zellende, welches dem Kern entgegengesetzt ist. Je dunkler die Zellen, um so undeutlicher sind die Schollen. Der zentrale, größere Zellabschnitt erscheint granuliert, und zwar etwas stärker und dunkler in der Kernnähe. Die feinen, das Protoplasma ausfüllenden, krümelartigen Gebilde haben anscheinend mit den Schollen nichts gemein. — Der Kern ist bläschenförmig und enthält eine verschiedene Anzahl Kernkörperchen. Man findet auch Zellen mit zwei Kernen; die Zellen sind dann etwa doppelt so groß wie die Zellen mit einem Kern. Außer den Schollen in der peripheren Zone und den Krümeln im Innern der Zelle sind keine besonders auffälligen Details zu erkennen. — Zwischen den normalen Ganglienzellen von dem geschilderten Aussehen finden sich stets einige kleinere, dunklere Zellen eingelagert."

Durch das Chloroform werden an den Herzganglien meist schon nach einmaliger Narkotisierung ausgesprochene Degenerationserscheinungen hervorgerufen. Bei Kaninchen sind dieselben weniger ausgesprochen als bei Affen und Hunden, welch letztere durch Chloroform ganz besonders leicht affiziert werden.

Eingeleitet wird die Degeneration in der Regel von dem Schwunde der sogenannten Körnerschollen. Diese können schon nach dreiviertelstündiger Narkose spärlicher und abgeblaßt erscheinen, nach etwa $1^1/_2$-stündiger Narkose völlig verschwunden sein. Unmittelbar darauf werden die Krümel im Protoplasma unsichtbar, sodaß dieses ein mehr gleichartiges Aussehen annimmt. Im Anschluß daran sieht man — gewöhnlich aber erst nach mehrstündiger Narkose — die Zellen schrumpfen und sich trüben, wobei der Zellkern undeutlich wird. Das Protoplasma erscheint dabei von der Kapsel zurückgezogen, und der vergrößerte perizelluläre Raum mit lymphatischer Flüssigkeit ausgefüllt. Gleichzeitig treten — oft schon nach mehrstündiger einmaliger, meist erst nach wiederholter Narkose — größere Vakuolen auf, die sich als kugelige Hohlräume an der Peripherie der Zelle bilden und, zu immer größeren Gebilden zusammenfließend, dem Protoplasma buchtige Umgrenzungen geben. (Es ist jedoch zu bemerken, daß kleine peripherische Vakuolen vielfach auch in normalen Ganglienzellen zu beobachten sind; ferner daß die Größe der Vakuolen auch von dem Härtungsmittel abhängig ist.)

Bei Kaninchen erscheint nach dem Schwunde der Schollen und Krümel das Protoplasma der Zellen meist gleichartig. Bei Hunden ist oft schon nach einmaliger (mehrstündiger) Narkose auch der zentrale Teil des Protoplasmas von zahlreichen kleinen, runden Vakuolen durchsetzt, während sie bei Kaninchen und Affen meist erst nach wiederholten Narkosen auftreten. Diese zentralen Vakuolen sind nach SCHMIDT als Fettlücken anzusehen. Beim Hunde finden sich schon nach einmaliger mehrstündiger Chloroformierung verschiedenartig degenerierte Zellen im gleichen Ganglienhaufen, nämlich solche mit ausgesprochener Vergrößerung, und anderseits geschrumpfte Zellen. Während das Protoplasma der geschrumpften Zellen neben den großen, peripheren Vakuolen zahlreiche runde, kleine im Zellinnern aufweist, ist das Protoplasma der großen Zellen von multiplen spaltartigen, in die Länge gezogenen und abgeplatteten Vakuolen durchfurcht, die an der Peripherie dichter liegen und zu großen Hohlräumen zusammenfließen.

Die Kerne der degenerierten Ganglienzellen ließen meist keine deutlichere Anomalie erkennen. Nur in einigen Zellen mit vorgeschrittener Entartung war der Kern gleichmäßig hell umrandet und mit feinkörnigem Inhalt angefüllt, welcher die Kernkörperchen nicht erkennen ließ. Auch wurden in den Kernen nach wiederholten Narkosen zuweilen kleine Vakuolen beobachtet.

Am stärksten werden durch das Chloroform die Ganglienzellen des Hundes verändert. Hunde vertragen auch die wiederholte Narkose am schlechtesten; sie zeigen schon nach zweimaliger Narkose deutliche Schwäche, zumal an den Hinterbeinen. Kaninchen werden — bei unveränderter Freßlust — matter und träger, können nach wiederholten Narkosen nur unbehilflich und schwankend laufen und gehen (ev. unter Krämpfen) zugrunde. Am besten vertragen Affen die Chloroformnarkose; sie erholen sich auch von wiederholten Narkosen bald vollkommen (trotz anfänglich verminderten Appetites), sodaß man sie von nicht-narkotisierten kaum unterscheiden kann.

Schmidt hat noch eine Anzahl Versuche mit Äther, sowie mit einigen anderen Mitteln angestellt. Auf Ätherisierung zeigten die Herzganglienzellen von Kaninchen und Affen keine Veränderung; die Ganglienzellen des Hundeherzens zeigten Schrumpfung und Vakuolisierung. Es erhielten ferner ein Kaninchen innerhalb $1^1/_2$ Monaten 2,08 g Atropin, ein Kaninchen durch 50 Tage Morphiuminjektionen (von 0,02—0,42 g), ein Kaninchen durch 10 Tage im ganzen 12,7 g Chloralhydrat, ein Kaninchen durch 3 Tage je 0,015 g Phosphor. Die Herzen der mit Atropin, Morphin, Chloralhydrat und Phosphor vergifteten Tiere zeigten an den Herzganglien deutliche Degenerationszustände, die im allgemeinen mit den nach Chloroformvergiftung beobachteten übereinstimmten.

Das Protoplasma der Zellen war bei den mit Morphin und Atropin wie bei den mit Chloralhydrat vergifteten Tieren von der Kapsel zurückgezogen und von zahlreichen kleinen Vakuolen durchsetzt. Auch die Kerne, welche im Verhältnis zu den geschrumpften Vakuolen sehr groß erschienen, enthielten zahlreiche runde Vakuolen. Die Schollen waren in den Herzganglien des mit Chloralhydrat vergifteten Tieres teilweise erhalten.

Die Veränderungen nach Phosphorvergiftung bestanden in starker Vergrößerung der Zellen, deren Protoplasma von zahlreichen spaltförmigen Vakuolen durchsetzt war, ähnlich wie das oben für chloroformvergiftete Hunde beschrieben ist.

3. Veränderungen der Herzmuskulatur.

Art und Bedeutung der degenerativen Veränderungen der Herzmuskelfasern sind im „Allgemeinen Teile" dieses Kapitels (S. 788 ff.) besprochen worden. Uns interessieren hier die durch Pharmaka bezw. durch Bakterientoxine gesetzten Änderungen. Es handelt sich hierbei — wenigstens was die akute Wirkung dieser Gifte betrifft — um parenchymatöse Trübung und fettige Degeneration, und zwar pflegt ganz regelmäßig die erstere der letzteren voraus- bezw. in die letzere überzugehen. Später können sich an diese Degenerationszustände entzündliche Prozesse anschließen, die natürlich auch eintreten, wenn lebende Krankheitserreger an Ort und Stelle vorhanden sind.

Parenchymatöse Trübung und fettige Degeneration des Herzmuskels wird in exquisitester Weise durch gewisse Bakterientoxine hervorgerufen. Es wirken hierbei nicht etwa alle Bakterientoxine gleich oder auch nur ähnlich; vielmehr bestehen hier (wie auch bezüglich der Herzaffektionen bei den infektiösen Erkrankungen des Menschen) die größten Unterschiede. Das Pneumokokkengift setzt keine, das Pyocyaneus- und Staphylokokkengift nur unbedeutende anatomische Veränderungen des Herzmuskels (s. die interessanten Untersuchungen von Romberg und Pässler[521]); das unbekannte Scharlachgift dagegen, das Typhusgift, das Streptokokkentoxin und ganz besonders das Diphtherietoxin bringen hochgradige anatomische Veränderungen am Herzen hervor. Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen des menschlichen Herzmuskels bei Infektion mit Diphtherie, Scharlach, Typhus hat Romberg sorgfältige Untersuchungen angestellt*); experimentell am Tier ist namentlich die Wirkung des Diphtherietoxins, dann auch die des Streptokokkengiftes geprüft worden.

Das Diphtherietoxin ist, wie schon öfters erwähnt wurde (vgl. S. 245) ein Zellgift von enormer Giftigkeit. Es bewirkt — allerdings nicht akut, sondern immer erst nach 20stündiger und längerer Einwirkung — die hochgradigsten Zelldegenerationen bezw. Nekrosen, die man überhaupt beobachten kann. Am kolossalsten sind die Zellzerstörungen in der Leber; aber auch alle anderen Körperzellen werden durch das Gift angegriffen, so auch die Herzmuskelfasern. Die Veränderungen an den Herzmuskelfasern sind besonders deutlich bei frischer Untersuchung (vgl. S. 787 und 815). 24 Stunden nach subkutaner oder intravenöser Injektion von Diphtherietoxin (1 mg pro 1 kg Tier) beobachtet man bei Kaninchen, Meerschweinchen, Hund, Katze ausgesprochene parenchymatöse Trübung der Herzmuskelzellen. Bei 36—48 Stunden (bezw. länger) dauernder Vergiftung sind an Stelle der Eiweißkörnchen unzählige feinste Fetttröpfchen getreten, die sich in Essigsäure nicht lösen, mit Sudan rot. mit Osmiumsäure schwarz färben. — Die Degeneration betrifft alle Fasern sämtlicher Herzabteilungen.

Die bei akuter Vergiftung mit Diphtherietoxin auftretenden Veränderungen des Herzmuskels beschränken sich, wie erwähnt, auf parenchymatöse Trübung und fettige Degeneration. Wählt man die Dosis des Giftes dagegen so, daß sich die Vergiftung über eine längere Zeit erstreckt, so treten noch andere Veränderungen am Herzen hinzu. Dieselben sind von Mollard und Regaud[539]) beschrieben worden. Diese Forscher haben Hunde einerseits mit großen, rasch tödlich wirkenden, anderseits mit kleineren, subchronische Veränderung des Herzens erzeugenden Dosen von Diphtheriegift vergiftet. In einer Reihe von Versuchen starben die Tiere zwischen 3 und 15 Tagen nach der Injektion von filtrierter Diphtheriebazillenkultur. In dem Vergiftungsbilde „sind Herzstörungen vorhanden, aber sie prädominieren nicht; sie sind verloren in der Menge der anderen Symptome, die die Aufmerksamkeit auf sich ziehen“. Es wurden beobachtet Tachykardie und Dumpfwerden der Herztöne. „Es erscheint gewiß, daß die Schwächung des Myokards mit eine der Todesursachen ist; jedoch waren niemals die klinischen Symptome der typischen akuten Myokarditis vorhanden“. Die Sektion ergab folgende Veränderungen an den Herzen: Im Pericardium viscerale zahlreiche Ekchymosen;

*) Romberg, Die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 48 und 49.

fast immer kleine, punktförmige oder größere, flächenförmige Blutungen im Endokard; zuweilen auch Blutungen im Inneren des Myokards. Die Farbe des Herzfleisches ist verändert; es wechseln rote, hyperämische Stellen mit blassen bezw. gelben Zonen, welche Gebieten besonders hochgradiger Degeneration entsprechen. Man findet ferner Blutungen im Gastrointestinaltrakt, in Pleura und Lungen, ferner blutig-seröse Ergüsse in Pleura und Peritoneum (bei Meerschweinchen), Atelektase oder Ödem der Lungen. Mikroskopisch zeigt sich regelmäßig eine Läsion der Herzmuskelfasern. Dieselbe ist diffus bei den Tieren, die einer großen Dosis des Toxins in wenigen Tagen erlegen sind, mehr herdweise bei denen, die 10 Tage und länger überlebt haben. Zuerst beobachtet man an den Muskelfasern einen „état granuleux“: die Muskelfaser ist erfüllt mit feinen, opaken Granulationen; die Längs- und Querstreifung ist dabei nicht verloren gegangen. Bei höheren Graden der Veränderung verschwindet die Querstreifung, während die Längsstreifung erhalten bleibt. Manchmal war im Gegenteil die Querstreifung besonders deutlich ausgesprochen, sodaß ein „aspect grillagé“ entstand; dies zeigte sich häufiger beim Kaninchen, seltener und weniger deutlich beim Hund. Es fand sich ferner eine „Hyperplasmie“: das den Kern umgebende, sowie das zwischen die KOHNHEIMschen Felder sich erstreckende Sarkoplasma hatte zu-, die kontraktile, quergestreifte Substanz hatte abgenommen; gleichzeitig zeigten sich zuweilen Vakuolen in dem Sarkoplasma, oder ein Teil der Faser hatte ein homogenes, glänzend-scholliges Aussehen angenommen. Diese Veränderung zeigte sich namentlich bei Tieren, die längere Zeit überlebt hatten (bei Kaninchen nach $1^1/_2$—5 Monaten). Einzelne Fasern waren vollkommen homogen, stark lichtbrechend und nahmen Farbstoffe lebhaft auf; sie traten deshalb an Längs- wie Querschnitten deutlich hervor. Diese disseminierte Veränderung fand sich verhältnismäßig frühzeitig, nämlich bei Hunden, die nach einer bezw. zwei Wochen eingegangen waren; sie fand sich herdweise in den oben erwähnten „Gebieten hochgradiger Degeneration“. In dem Längsverlauf der Muskelfasern zeigte sich eine „dissociation ségmentaire“, ähnlich, wenn auch nicht so ausgesprochen wie bei der Fragmentatio myocardii des Menschen. Die Muskelfasern waren ferner zuweilen erfüllt von verschieden großen und verschieden zahlreichen Vakuolen; die Veränderung war namentlich deutlich an Querschnitten. Auch in den homogen gewordenen Fasern zeigten sich zuweilen Vakuolen. Die Vakuolen fanden sich seltener in den ganz akuten, häufiger in den subakuten Fällen. — In den „Herden hochgradiger Desintegration“ findet man in den Bindegewebsspalten des Myokards eine homogene Substanz, die die Spalten ausfüllt und den Muskelfasern und den Blutkapillaren sich anschmiegt. Sie färbt sich stark mit Karmin oder Hämatein. Sie ist nicht mit Bindesubstanz zu verwechseln; sie ist amorph, schmiegt sich wie eine ursprünglich flüssige, später erstarrende Masse den Zwischenräumen genau an; sie gibt nicht die spezifischen Reaktionen des Bindegewebes und enthält keinerlei Zellen oder Kerne eingelagert. Sie stellt ein „exsudat sarcodique“ dar; „sie ist Muskelplasma, das aus den Muskelfasern diffundiert ist“. Sie bedeutet den höchsten Grad von Zerstörung an den Herzzellen; tatsächlich sieht man die Muskelfasern in derartigen Herden kleiner werden und verschwinden. — Schließlich finden sich in den Muskelfasern zahlreiche feinste Fettkörnchen; über den Grad der Verfettung machen MOLLARD und REGAUD keine genaueren Angaben. Die Kerne der Muskelzellen sind sehr häufig deutlich verändert: sie sind geschwollen,

bläschenförmig, nehmen Farbstoffe schlecht an. Der Grad der Kernveränderung geht anscheinend parallel dem der Plasmaveränderung der Muskelzellen. — Veränderungen zeigen sich des weiteren an den Gefäßen des Herzens. Die Intima der Gefäße ist meist unverändert, nur zuweilen verdickt. Die Adventitia ist oft mit einer ungewöhnlich großen Anzahl von Leukocyten infiltriert. Auch in der Media finden sich zahlreiche Leukocyten; die Muskelzellen der Media sind ferner häufig homogen, oft glasig gequollen, durchscheinend, schwer voneinander zu isolieren; bei subakuter Vergiftung wird auch Vakuolisierung derselben beobachtet. In zwei oder drei Fällen fanden sich Thromben in kleinen Arterien; weitaus häufiger fand Thrombosierung von Venen (bei am 13. bis 17. Tage gestorbenen Tieren) statt. Wie oben schon bemerkt, beobachtet man häufig Blutaustritte aus den Gefäßen. — Die Bindegewebsspalten zwischen den Muskelfaserbündeln können seröse Durchtränkung oder auch fibrinöse Infiltration zeigen: feine Fibrinfasern bilden ein engmaschiges Netzwerk, in dem häufig weiße und rote Blutkörperchen, von Extravasaten stammend, eingeschlossen sind. Ferner findet ganz gewöhnlich eine beträchtliche Hyperleukocytose statt, und zwar einerseits eine „intravaskuläre“, anderseits eine „interstitielle“ Leukocytose, die letztere bald diffus, bald herdförmig. In den frühesten Stadien der Vergiftung finden sich sehr zahlreiche weiße Blutkörperchen, und zwar hauptsächlich mononukleäre, innerhalb der kleinsten Gefäße. Später wandern die weißen Blutkörperchen aus den Gefäßen aus und finden sich in beträchtlicher Zahl diffus in den interstitiellen Spalten des Bindegewebes zerstreut. In den Fällen, in denen sich Einzelherde besonders stark degenerierter Muskelpartien ausbilden (vom 13. bis 17. Tage an) entstehen um die Partien nekrobiotischen Gewebes herum herdförmige Ansammlungen massenhafter weißer Blutkörperchen, teils mononukleärer, teils polynukleärer, die offenbar chemotaktisch angelockt sind, und amöboide, bezw. phagocytäre und resorbierende Tätigkeit entfalten.

Es fragt sich nun: Wie verhält sich das durch Diphtherietoxin anatomisch veränderte Herz funktionell? Man sollte meinen, daß bei einer ausgesprochenen, alle Herzmuskelfasern ergreifenden Degeneration das Herz in seiner Leistungsfähigkeit ganz außerordentlich geschädigt sein müßte. Wie aber bereits mehrfach betont worden ist, vermag ein Herz mit selbst sehr bedeutenden anatomischen Veränderungen immer noch recht hochgradigen Anforderungen zu genügen und das Leben eine Zeitlang aufrecht zu erhalten. Es beweist dies, daß das Herz — auch das anatomisch bereits hochgradig veränderte — über ganz außerordentliche Reservekräfte verfügt. Wenn die Schädigungen der Herzmuskelzellen immer weiter zunehmen, dann muß natürlich ein Zeitpunkt kommen, wo die Herzkraft zu erlahmen beginnt: der Blutdruck sinkt enorm; der Herzschlag wird äußerst schwach, häufig arhythmisch. Schließlich bleibt das Herz definitiv stillstehen. Der schließliche Eintritt des Herzstillstandes kann durch geringe interkurrierende Schädigungen, die einem normalen Herzen nichts anhaben, beschleunigt werden.

Über die Einwirkungen des Diphtherietoxins auf den Kreislauf haben Romberg, Pässler, Rolly, v. Stejskal und andere Untersuchungen angestellt. Alle Autoren stimmen darin überein, daß das Diphtherietoxin schließlich das Herz schwächt bezw. seine Tätigkeit vernichtet. Dieser letzten Periode äußerster Vergiftung geht ein Zu-

stand voraus, in welchem der Kreislauf deutlich verschlechtert ist, indem der arterielle Druck sehr niedrig gefunden wird. Es fragt sich nun: ist diese Drucksenkung durch Schwächung der Herzkraft oder durch Lähmung des Vasomotorenzentrums herbeigeführt? (Die peripheren Gefäße erweisen sich, wie bald gezeigt werden soll, bis zuletzt gut erregbar.) Durch den gewöhnlichen Blutdruckversuch ist diese Frage nicht zu entscheiden. Die verschiedenen Autoren haben sich bei der Untersuchung der Diphtherietoxinwirkung auf den Kreislauf verschiedener Methoden bedient.

Romberg und Pässler[541]) kamen in einer sehr interessanten Untersuchung über die Kreislaufstörungen bei experimentell erzeugten Infektionskrankheiten (Diphtherie, Pneumokokken- und Pyocyaneusinfektion) zu dem Resultate, daß das in einem bestimmten Stadium der Krankheit erfolgende Absinken des Druckes von der normalen Höhe auf ein sehr niedriges Niveau nicht durch eine Insuffizienz des Herzens, sondern durch eine Lähmung des vasomotorischen Zentrums bedingt sei*). Zu dieser Anschauung gelangten sie durch folgende Beobachtungen: Sensible Reizung, die durch reflektorische Erregung, Erstickung, die durch direkte Reizung des vasomotorischen Zentrums den Blutdruck beim normalen Tier ganz außerordentlich in die Höhe treibt, vermochte beim Diphtherie- etc. erkrankten Tiere den arteriellen Druck nicht oder nur ganz unbedeutend zu steigern: es ist also das vasomotorische Zentrum gelähmt bezw. seine Erregbarkeit stark herabgesetzt. Anderseits vermochte Bauchmassage, durch die das Blut der Unterleibsgefäße dem Herzen zugeführt wird, den Druck in der Aorta ganz bedeutend zu erhöhen; das Herz war somit imstande, das reichlich zuströmende Blut auszuwerfen, und zwar auch gegen eine beträchtliche (durch das Herz selbst geschaffene) Druckerhöhung: Die Herzkraft selbst ist also erhalten, jedenfalls nicht in einem höheren Grade (wenigstens vorläufig nicht!) geschädigt.

Daß an der fortschreitenden Blutdrucksenkung Lähmung des Vasomotorenzentrums wesentlich mitbeteiligt ist, ist zweifellos; es geht dies nicht nur aus den eben erwähnten Beobachtungen von Romberg und Pässler, sondern auch aus späteren Untersuchungen anderer Autoren deutlich hervor. Hier wollen wir die Wirkungen des Diphtherietoxins auf das Herz weiter verfolgen.

Beck und Slapa[543]) fanden, daß bei rapid zum letalen Ende führender Drucksenkung bei Vergiftung mit Diphtherietoxin Kompression der Bauchaorta keine Blutdrucksteigerung mehr hervorbrachte: daraus wäre zu schließen, daß das Diphtherietoxin das Herz schwer schädige.

Nach Enriquez und Hallion[544]) wird im Verlauf der Vergiftung mit Diphtherietoxin das vasokonstriktorische Zentrum mehr und mehr gelähmt; Reizung des Nervus cruralis oder Erstickung bringen absolut keine Drucksteigerung mehr hervor. Dabei sind die Gefäße selbst nicht gelähmt; auf Reizung von vasokonstriktorischen Gefäßnerven erfolgt prompt die übliche Gefäßzusammenziehung. Durch Kompression der Aorta sahen sie den tief gesunkenen Druck (20 mm Hg) ansteigen, aber nur auf relativ geringe Werte (70 mm Hg), wenn man damit den Druckanstieg bei normalem Herzen vergleicht. Darnach wäre die Herzkraft zwar nicht gelähmt, aber deutlich vermindert.

*) Die Arbeit wird in dem „Speziellen Teil“ des nächsten Kapitels („Blutgefäßsystem“) ausführlich besprochen werden.

v. STEJSKAL[545]) hat gegen die Bestimmung der Herzleistung nach der von ROMBERG und PÄSSLER geübten Methode verschiedene Einwände erhoben. Er selbst bestimmt die Herzkraft nach dem von v. BASCH geübten Verfahren durch gleichzeitige Messung des Karotidendruckes und des Druckes im linken Vorhof. Wenn der Druck in der Aorta steigt, der Druck im linken Vorhof gleichzeitig unverändert bleibt (oder gar sinkt), so ist sicher die Herzarbeit vermehrt: das Herz wirft die ganze ihm bei der Diastole überkommene Menge bei der Systole (und zwar mit vermehrter Kraft — gegen den gesteigerten Druck) aus. Wenn dagegen der Druck im linken Vorhof steigt, so ist das ein Zeichen dafür, daß der Ventrikel nicht die gesamte Blutmenge auszutreiben vermag: je mehr Blut nach dem linken Vorhof zurückstaut, desto schlechter ist die Herzleistung. Das Verhältnis von Karotisdruck: linkem Vorhofdruck gibt erst ein richtiges Bild der Herzkraft; v. BASCH hat dieses Verhältnis den „Quotient der Herzarbeit" genannt (vgl. oben S. 875).

v. STEJSKAL hat nun Hunde mit großen Dosen Diphtherietoxin (intravenös injiziert) akut vergiftet. Bei anderen Tieren: Meerschweinchen und Kaninchen, beobachtet man stets auf Injektion von Diphtherietoxin (auch auf intravenöse Injektion) ein „Latenzstadium" von 18—24 Stunden, in welchem die Tiere noch keinerlei Symptome, weder allgemeine, noch solche am Kreislauf darbieten. Hunde gehen dagegen nach v. STEJSKAL auf intravenöse Injektion sehr großer Mengen von Diphtherietoxin binnen weniger Stunden zugrunde.

Ich gebe im folgenden einen Auszug aus den ausführlichen Tabellen v. STEJSKALS über seine (zwei) Versuche an Hunden.

Hund von ca. 5 kg, morphinisiert, kuraresiert und künstlich respiriert.

	Druck in der Karotis		Druck im linken Vorhof in H_2O	Quotient der Herzarbeit	Puls
	in Hg	in H_2O			
Anfangsdruck	150 mm	2025 mm	126 mm	16,0	120
Intravenöse Injektion von 10 ccm Diphtherietoxin					
14 Minuten nach der Injektion	71 „	959 „	64 „	15,0	—
27 „ „ „ „	144 „	1944 „	78 „	25,0	90
34 „ „ „ „	146 „	1971 „	106 „	18,6	unregelmäßig
47 „ „ „ „	129 „	1620 „	124 „	13,0	deutl. Arhythmie
1 Stunde „ „ „	135 „	1822 „	156 „	11,6	—
Nach 1 3/4 Stunde erneute Injektion von 2,5 ccm Diphtherietoxin; darauf . .	69 „	931 „	123 „	7,5	ganz arhythmisch
2 Stunden nach 1. Injektion .	66 „	891 „	210 „	4,2	pulslos
Plötzlicher Herztod					

Der zweite Diphtherietoxinversuch lieferte ganz ähnliche Resultate wie der erste, nur trat die „Schlußwirkung", die definitive Herzlähmung, später ein.

Hund von 4 kg, morphinisiert, kuraresiert, künstlich respiriert.

	Druck in der Karotis		Druck im linken Vorhof in H_2O	Quotient der Herzarbeit	Puls
	in Hg	in H_2O			
Normal	124	1674	108	15,5	135
1. Injektion v. 5 ccm Diphthtoxin nach 2 Minuten	55	742	41	18,1	--
2. Injektion von 5 ccm Toxin nach 1¼ Minuten	78	1053	57	18,4	150
3. Injektion von 2,5 ccm Toxin nach 1 Minute	104	1404	78	18,0	—
Aortenkompression, 8 Sekunden lang	126	1701	73	24,3	—
Bauchmassage	110	1485	60	24,7	—
Ischiadicusreizung	67	305	76	11,9	90
2 Stunden nach Beginn des Versuches	38	513	34	15,0	arhythmisch
Ischiadicusreizung	37	500	60	8,3	60
2½ Stunden nach Beginn des Versuches	21	283	80	3,5	intermitt. Puls
3 Stunden nach Versuchsbeginn	9	121	122	1,0	pulslos; stirbt

Nach den STEJSKALschen Versuchen bewirkt das Diphtherietoxin (nach einer Periode von Schwankungen des Blutdrucks bezw. der Herzarbeit) erst ein Stadium der vermehrten Arbeitsleistung und dann ein zweites Stadium, in dem das Diphtherietoxin die Herzarbeit direkt verschlechtert. „Das Vasomotorensystem wird durch Diphtherietoxin gleichfalls und frühzeitig geschädigt; doch gibt es Stadien, in welchen das Herz nicht mehr deutlich erregbar ist, während die Vasomotorenzentren noch durch Nervenreizung erregbar sind. — Es muß für die Schädigung des Zirkulationssystems durch Diphtherietoxin die Ursache sowohl in einer Läsion des Vasomotorensystems als auch des Herzens gesehen werden."

In einer zweiten Versuchsreihe hat v. STEJSKAL eine weitere Reihe von sechs Versuchen an Hunden mit Injektion von Diphtherietoxin gemacht. Die Vergiftungen verliefen äußerst akut, wie die nachstehende Tabelle zeigt.

Tier	Diphtherietoxin	Tod in
5 kg	15 g	1 Stunde 7 Minuten
10,5 „	12 „	3 „ 18 „
5 „	12 „	1 „ 42 „
7,2 „	19 „	1 „ 52 „
3 „	20 „	45 „
7,46 „	22 „	1 „ 7 „

Auch hier beobachtete v. STEJSKAL wiederum erst ein Stadium der Reizung, der verstärkten Herztätigkeit, dann ein Stadium der Depression, schließlich Tod durch Herzlähmung. Äußerst auffallend ist die überaus kurze Dauer der Vergiftungen bis zum Eintritt des Todes. Bei Kaninchen beobachtet man, wie erwähnt, eine Latenzperiode von ca. 20 Stunden.

Bei Hunden ist die Latenzdauer offenbar eine viel geringere. Nach ENRIQUEZ und HALLION (s. oben) war die Dauer der Latenzperiode von der Größe der angewandten Dosis abhängig; sie betrug aber immerhin im Durchschnitt $2^1/_2$ Stunden gegen nur 20 Minuten bei v. STEJSKAL. COURMONT und DOYON*) sahen bei Hunden den Tod auf 50 ccm Diphtherietoxin binnen 5 Stunden eintreten. v. STEJSKAL gibt selbst zu, daß die eingreifenden Operationen bei seinen Versuchen die Vergiftungszeit stark abkürzten. Es ist auch möglich, daß in seinen Toxinlösungen außer dem Diphtherietoxin noch andere Stoffe vorhanden waren, die schädigend wirkten; auf sie ist wohl der ganz unmittelbar auf die intravenöse Injektion folgende Druckabfall (s. die II. Tabelle), der bei reinem Diphtherietoxin nie zu beobachten ist, zurückzuführen. — v. STEJSKAL fand, daß gleichzeitige Injektion von Albumosen und Diphtherietoxin die Vergiftungszeit bis auf die Hälfte herabdrückte, wobei alle Symptome rascher und zeitiger auftraten als bei Diphtherietoxin allein.

ROLLY hat im Heidelberger pharmakologischen Institut die Wirkung des Diphtherietoxins auf den Kreislauf und speziell auf das isolierte Herz von Kaninchen untersucht[546]). ROLLY benutzte ein von den Höchster Farbwerken geliefertes Diphtherietoxin, von dem 0,025 ccm pro 1 kg Kaninchen tödlich wirkten. Er wandte immer große, 10—20fach letale Dosen (subkutan injiziert) an. Es folgt zunächst eine Latenzperiode von 20—24 Stunden, während der die Tiere keinerlei Symptome zeigen; erst wenige Stunden vor dem Tode verlieren sie ihr normales Aussehen, werden matt, hören auf zu fressen, lassen den Kopf hängen, sinken allmählich zur Seite und reagieren immer weniger auf äußere Reize. Der zeitliche Verlauf der Vergiftung war von außerordentlicher Regelmäßigkeit, sodaß man den Exitus letalis bei einer bestimmten Dosis auf 24 Stunden hinaus bis auf $^1/_2$—1 Stunde genau bestimmen konnte.

Versuchsbeispiel. Kaninchen von 1950 g Gewicht. 3^{45} nachm.: Subkutane Injektion von 0,8 ccm Diphtherietoxin. Nach 24 Stunden: Kaninchen noch völlig munter; wird zum Blutdruckversuch aufgespannt. Blutdruck 90—100 mm Hg, Pulsfrequenz 138 in einer Minute, Atmung regelmäßig und ruhig. Dieser Zustand bleibt unverändert bis 4^{40}, um welche Zeit der Blutdruck zu sinken beginnt. Auch die Atmung ist oberflächlich und aussetzend geworden. Der Blutdruck sinkt nun rapid; 4^{45} beträgt er noch 70 mm Hg; 4^{55} ist er auf 40 mm gesunken. Die Respiration wird immer schlechter; 5^2 Atmungsstillstand. Der Blutdruck beträgt zurzeit des Atemstillstandes noch 32 mm Hg, die Pulsfrequenz 114. Die vasomotorische Lähmung ist vollständig ausgebildet, denn Erstickung, die während der Periode der Blutdrucksenkung immer weniger wirksam wurde, ruft nun keinerlei Blutdrucksteigerung mehr hervor. Es wird sofort künstliche Atmung eingeleitet; Blutdruck und Herzschlag zeigen zunächst — bis 5^8 — keinerlei bedeutendere Veränderung; dann aber werden die Pulse unregelmäßig, die Pulshöhen nehmen ab, und 15 Minuten nach dem Atemstillstand steht das Herz still.

Der Verlauf der Erscheinungen war in allen Fällen ein analoger; nur wechselte die Schnelligkeit der Entwickelung der Symptome nach dem ersten Beginn der Drucksenkung, und auch das Verhältnis der

*) COURMONT et DOYON, De la marche de la température et de la vasodilatation dans l'intoxication diphthérique expérimentale. Arch. de physiol. norm. et pathol., 1895, p. 252.

Respirationslähmung zu den Kreislaufstörungen war nicht immer das gleiche. Manchmal versagte die Respiration beträchtlich früher, manchmal stellte das Herz fast gleichzeitig mit der Atmung seine Tätigkeit ein. Alle Versuche aber führten zu dem Resultate, daß sich etwa 24 Stunden lang keinerlei Symptome von seiten des Zirkulationsapparates zeigen, daß sich aber nach dieser Zeit ein plötzlicher Abfall des Blutdruckes einstellt, welcher binnen ca. 30 Minuten zum Tode führt. Der Druckabfall ist in seinem Beginn durch Vasomotorenlähmung bedingt, während das Herz noch relativ gut funktioniert. Aortenkompression z. B. vermag den Druck noch bedeutend zu steigern. So stieg in einem Versuch 90 Minuten vor dem Diphtherietode der Blutdruck auf Aortenkompression von 80 mm auf 160 mm, in einem anderen, 40 Minuten vor dem Diphtherietod, von 45 auf 100 mm Hg. Anderseits schließt sich sehr bald an die Lähmung des vasomotorischen Zentrums Herzlähmung an, die — trotz künstlicher Respiration — in sehr kurzer Zeit zum Tode führt. Diese Lähmung des Herzens ist eine direkte. — ROMBERG und PÄSSLER erklären die schließlich eintretende Herzlähmung in anderer Weise: sie meinen, daß das Herz durch die ungenügende Blutzufuhr infolge der Vasomotorenlähmung seine Erregbarkeit einbüßt. Dem gegenüber hebt ROLLY mit Recht hervor, daß eine derartige indirekte Wirkung auch nach vollständiger vasomotorischer Lähmung durchaus nicht einzutreten braucht, daß vielmehr das normale Herz nach Halsmarkdurchschneidung oder nach vollständiger Lähmung der Vasomotoren durch Chloralhydrat bei künstlicher Respiration stundenlang fortschlägt, also bei einem ganz niedrigen Stande des Blutdruckes regelmäßig fortarbeitet.

ROLLY hat des weiteren Versuche am nach HERING isolierten Herz-Lungen-Koronarkreislauf gemacht.

Versuchsbeispiel. Ein Kaninchen von 2200 g erhielt 2^{30} Uhr 0,9 ccm Diphtherietoxin subkutan. Am nächsten Tage um 12^{30} wird das Tier aufgespannt, und nach der HERINGschen Methode der Herz-Lungenkreislauf isoliert (s. „Methodol. Teil“, S. 863). Die Präparation ist bis 1 Uhr beendet; das Kymographion zeigte einen Blutdruck von anfangs 140 mm Hg, der bis 1^{30} langsam bis auf 120 mm abfiel; die Pulshöhe betrug 14 mm, die Pulsfrequenz 120 in einer Minute. 1^{35} sinkt der Blutdruck rasch auf 95 mm Hg, die Pulshöhe auf 12 mm, die Pulsfrequenz auf 100 in einer Minute. Der Blutdruck nimmt kontinuierlich ab, bis er 1^{50}, also 15 Minuten nach den ersten sichtbaren Zeichen der Herzschwäche, nur noch 30 mm Hg beträgt. Zur gleichen Zeit werden die Pulshöhen kleiner und ungleich, es tritt Herzarhythmie ein. Indem diese Erscheinungen zunehmen, erfolgt um 2 Uhr Herzstillstand.

Der Versuch am isolierten Herzen beweist einwandfrei, daß bei der experimentellen Diphtherievergiftung weder die Lähmung des vasomotorischen Zentrums noch der Atemstillstand als ausschließliche Todesursache anzusehen sind, sondern daß sich unmittelbar an diese Wirkungen des Giftes der Herztod anschließt, auch wenn das Herz unabhängig vom Gefäßsystem sich selbst überlassen bleibt.

ROLLY hat dann weiter noch die unmittelbare Einwirkung übergroßer Diphtherietoxinmengen auf das isolierte Herz geprüft. FENYVESSY hatte angegeben*), daß auf das isolierte, am WILLIAMSschen Apparate

*) FENNYVESSY, Über die Wirkung des Diphtherietoxins und Antitoxins auf das Froschherz. Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 43, S. 216.

arbeitende Froschherz das Diphtherietoxin unmittelbar lähmend wirke. Rolly konnte diese Angabe durchaus nicht bestätigen. In zwei Versuchen mit dem Williamsschen Apparat an den Herzen von Temporarien war durch mehrmalige Beimengung von großen Mengen Diphtherietoxin irgendwelche Beeinträchtigung der Herzleistung nicht zu beobachten. Ganz dasselbe Resultat erhielt Rolly am nach Hering isolierten Kaninchenherzen. Trotz Zusatz von im ganzen 3,5 ccm Diphtherietoxin (= der 60fach letalen Menge) zu dem relativ geringen Volumen Blut des Herz-Lungenkreislaufes blieb die Herztätigkeit innerhalb von 2 Stunden durchaus kräftig und regelmäßig.

Umgekehrt konnte, wenn nach Ablauf der Latenzzeit, aber noch vor Beginn der bedrohlichen Herzsymptome, das „vergiftete" Blut im Heringschen Kreislauf durch normales Blut von einem gesunden Tiere ersetzt wurde, das Tier niemals gerettet werden. Das Tier starb genau zu derselben Zeit wie ein Tier mit nicht erneuertem Blute.

Aus den Rollyschen Versuchen geht hervor, daß das Diphtheriegift auch in größten Mengen das Herz nie sogleich schädigt, daß sich aber nach einer Latenzzeit von ganz bestimmter Dauer an die vorhergehende vasomotorische Lähmung unmittelbar auch Herzlähmung anschließt. Die lange Latenz haben Courmont und Doyon in der Weise erklären wollen, daß das eingeführte Gift als Ferment wirke, und daß sich erst unter dem Einfluß dieses Fermentes ein unmittelbar auf die Organfunktionen wirkendes Agens im Organismus selbst bilde. Nach dieser Vorstellung würde man das eigentlich wirksame Gift im Blute der Versuchstiere zu suchen haben. Aber niemals gelang es, mit derartigem Blute an gesunden Tieren irgendwelche Krankheitsymptome zu erzeugen. Das Gift wird vielmehr sehr bald an die Organe gebunden. Nach Rolly tritt am Herzen eine funktionelle Veränderung durch Sättigung der Herzmuskelzellen mit dem aus dem Blute aufgenommenen (nur sehr langsam ausscheidbaren) Gifte ein. Es erscheine verständlich, daß das Überschreiten eines Schwellenwertes bei der allmählich erfolgenden Aufnahme des Giftes zu einer plötzlich einsetzenden funktionellen Schädigung des betroffenen Organs führe. Die Deutung der Herzsymptome, als wären dieselben nur sekundäre Folgen der anatomischen Veränderungen, will Rolly nicht gelten lassen. Es wäre durch die allmähliche Entwickelung anatomischer Veränderungen zwar das späte Eintreten der Wirkung erklärlich und auch die Unmöglichkeit, die einmal eingetretenen Folgen der Degeneration durch Ausspülung des Giftes zu bekämpfen; aber anderseits scheine bei dieser Deutung das plötzliche Einsetzen der Symptome zu einem bestimmten Zeitpunkte und die rapide Entwicklung der Störungen schwer verständlich. — Nach meiner Meinung wirkt das Diphtherietoxin von Anfang an lebensfeindlich auf die Zellen. Die „Latenz" von 20 Stunden besagt nur, daß innerhalb dieser Zeit keine auffallenderen Krankheitsymptome am Tiere zu bemerken sind. Wenn man aber die Temperatur des Tieres regelmäßig mißt, so erkennt man aus der viel früher schon einsetzenden Temperatursteigerung, daß bereits hochgradige Störungen des Stoffwechsels vorhanden sind. Nach 20 Stunden ist auch bereits am Herzen ausgebreitete parenchymatöse Trübung bezw. Verfettung konstatierbar. Daß das Herz bis dahin kein deutlicheres Zeichen von Insuffizienz erkennen läßt, liegt an dem großen Vorrat von Reservekraft, über den das Herz verfügt. Schließlich aber kommt doch ein Zeitpunkt, in dem das Herz zu erlahmen beginnt, und es ist ganz

natürlich, daß die bedrohlichen bezw. finalen Erscheinungen sich jetzt mit großer Raschheit entwickeln.

Über die Wirkungen von Bakterientoxinen auf das Herz sind abgesehen von dem Diphtherietoxin nur noch wenige Untersuchungen angestellt worden. (Über die Einwirkung von Toxinen auf die vasomotorischen Zentra s. das Kapitel „Gefäßsystem“.)

Charrin hat mit den in Alkohol unlöslichen Bestandteilen der filtrierten Pyocyaneuskultur Veränderungen am Kaninchenherzen erzeugt[547]). Der Befund war ein sehr wechselnder. In einigen Fällen entstanden hochgradige parenchymatöse Veränderungen und herdweise Nekrosen mit reaktiver Entzündung in der Umgebung, in anderen ausgeprägte interstitielle Wucherung und stellenweise vollständige Bindegewebsumwandlung von großen Partien des früheren Muskelgewebes; schließlich in einigen Fällen cirrhotische Veränderungen des interstitiellen Bindegewebes.

Tallqvist hat Versuche mit Streptokokken bezw. Streptokokkentoxin angestellt[548]). Er injizierte das Toxin in Lösung Kaninchen in die Ohrvene. In zahlreichen Versuchen, auch in Fällen, in denen die Tiere nach der Injektion Temperatursteigerung gezeigt und an Gewicht abgenommen hatten, wurde bei der späteren Untersuchung das Herz normal befunden. In den wenigen Fällen, in denen Veränderungen an dem Herzmuskel konstatiert werden konnten, waren dieselben parenchymatöser Natur. Teils wurde körnige Trübung der Muskulatur, teils hyaline oder wachsartige Degeneration, teils auch Verfettung beobachtet. Die Degenerationen waren meist auf zirkumskripte Herde beschränkt, aber solche kamen meist zahlreich vor; nur die fettige Degeneration wurde in einigen Fällen über größere Partien der Muskulatur diffus verbreitet gefunden. Gewöhnlich war die linke Ventrikelwand und die Ventrikelscheidewand am stärksten angegriffen.

Der Phosphor ist ein Gift, das in typischer Weise Verfettung des Herzmuskels herbeiführt. — Beim Phosphor hat man zwei Formen der Giftwirkung zu unterscheiden: eine, bei der durch enorm große Dosen bezw. durch sehr rasche Resorption in wenigen Stunden Tod unter Herzlähmung herbeigeführt wird, wobei am Herzmuskel so wenig wie an den anderen Organen pathologische Veränderungen konstatiert werden — und die zweite, weitaus häufigere, „typische“ Form der Phosphorvergiftung, bei der es innerhalb einiger Tage zu einer ganz außerordentlichen Verfettung der inneren Organe, in erster Linie der Leber, dann aber auch des Herzens, wie auch der Gefäße kommt. Wir besprechen hier die Verfettung des Herzmuskels durch Phosphor und ihre Folgen. (Über die akute herzlähmende Wirkung großer Phosphordosen wird in einem folgenden Abschnitt gehandelt.)

Wenn man einem Kaninchen 10—20 mg Phosphor, in Öl gelöst*), subkutan injiziert, so geht es innerhalb 24—36 Stunden zugrunde; gibt man ihm kleinere Dosen, 5—10 mg, so erfolgt der Tod später, innerhalb

*) Die Lösung des Phosphors in Öl muß unter Erwärmen vorgenommen werden, sonst löst sich der Phosphor selbst bei tagelangem Stehen nicht.

3—6 Tagen. In beiden Fällen kommt es zu ganz kolossaler Verfettung der inneren Organe. Nach 24—36 Stunden zeigen die Herzmuskelfasern sämtlich Einlagerung von zahllosen feinsten Fetttröpfchen; bei länger dauernder Vergiftung finden sich auch größere Fettropfen, aber nie so große wie z. B. in der Leber. Der fettigen Degeneration geht auch hier parenchymatöse Trübung der Herzmuskelfasern voraus; dieselbe ist schon nach 15—18 Stunden zu konstatieren. Die Tiere zeigen in den ersten 18—24 Stunden oft gar keine äußeren Symptome der Vergiftung; sie sind munter, lebhaft beweglich, fressen etc. Dann beginnen — bei den großen Dosen sehr rasch — die Symptome der Vergiftung sich zu entwickeln. Die Tiere zeigen mehr oder minder starke Blutdrucksenkung, die allerdings nicht so rapid fortschreitet wie bei der Vergiftung mit Diphtherietoxin. Schließlich zeigen die Tiere Herzschwäche, Pulsarhythmie und gehen durch Herzlähmung zugrunde. Es fragt sich auch hier wiederum wie bei der Diphtherietoxinvergiftung, ob die Blutdrucksenkung durch Lähmung des vasomotorischen Zentrums oder durch Erlahmen der Herzkraft herbeigeführt wird.

Über die Einwirkung des Phosphors auf den Kreislauf haben HASENFELD und FENYVESSY in einer interessanten Arbeit „Über die Leistungsfähigkeit des fettig entarteten Herzens"*) Untersuchungen angestellt. Sie vergifteten Kaninchen mit mittleren Dosen von Phosphor (4—10 mg in Emulsion in den Magen gebracht). In diesen Dosen hat der Phosphor nicht die von H. MEYER beobachtete, ganz akut schädigende Wirkung auf den Kreislauf (s. späteren Abschnitt); es entwickelt sich vielmehr die „typische" (der am Menschen am häufigsten beobachteten analoge) Form der Phosphorvergiftung, bei der es unter enormer Verfettung der Leber und des Herzens, etwas später der Nieren und der Muskeln (unter diesen am frühesten und stärksten der Atmungsmuskeln) innerhalb einiger Tage zum Exitus letalis kommt (s. oben). Die Verfettung war um so hochgradiger, je längere Zeit nach der Phosphorzufuhr verflossen war; an den Tieren, die innerhalb 72—144 Stunden nach der Vergiftung zur Beobachtung kamen, war die Verfettung, insbesondere auch die des Herzmuskels, eine ganz enorme. An den vergifteten Tieren wurde nun zu verschiedenen Zeiten nach der von ROMBERG und HASENFELD benutzten Methode (s. S. 878) die Leistungsfähigkeit des Herzens geprüft: es wurde durch faradische Reizung der Nasenschleimhaut oder durch 30 Sekunden währende Erstickung eine kurzdauernde, durch 1 Stunde lange Abklemmung der Brustaorta oberhalb des Zwerchfells eine andauernde Steigerung der Widerstände herbeigeführt und beobachtet, wie sich das verfettete Herz gegenüber diesen hochgradig gesteigerten Anforderungen verhalte. Die Versuche verliefen bei geringer, mittlerer und hochgradiger Verfettung (abgesehen von den in extremis sich befindenden Tieren) ziemlich gleich. Der arterielle Mitteldruck schwankte zwischen 65 und 138 mm Hg; er betrug im Durchschnitt 102 mm Hg (normale Höhe). Es bestand keine deutliche Beziehung zwischen dem Grad der Verfettung und der Höhe des arteriellen Druckes: in einem Fall von nur mäßiger Verfettung betrug der Druck 65 mm Hg, in einem Fall von sehr hochgradiger Verfettung 105 mm Hg. Nach Zuschnüren der Brustaorta stieg der arterielle Blutdruck mächtig an und erreichte binnen 2—5 Minuten ein Maximum; niemals erfolgte infolge der plötzlichen Widerstandsvermehrung ein plötzliches Absinken des Blutdruckes, ein Erlahmen des Herzens. Das Druck-

*) Berliner klinische Wochenschr., 1899, No. 4 u. 7.

maximum betrug 178 mm Hg; im Durchschnitt stieg der Blutdruck nach der Aortenabschnürung auf 150 mm Hg. Die Differenz zwischen dem Druck vor und nach der Abklemmung der Aorta war im Maximum 88 mm Hg, im Durchschnitt 48 mm Hg. In einem Fall von sehr hochgradiger Herzmuskelverfettung stieg der Druck um 72 mm auf 178 mm Hg, in einem Fall von nur unbedeutender Verfettung nur um 37 mm auf 125 mm Hg. Nach Kompression der Brustaorta wurde der Herzschlag etwas langsamer, in den ersten Minuten irregulär. Das Absinken des Blutdrucks von seiner maximalen Höhe begann meist schon in den ersten 5 Minuten. Der Blutdruck sank in den ersten 30 Minuten im Durchschnitt um 50 mm Hg, in der zweiten halben Stunde um 23 mm. Der Anfangsdruck war in 25—30 Minuten wieder erreicht. In zwei Fällen waren die Herzen den kolossalen Anforderungen nicht gewachsen; der Blutdruck sank schnell bis zu sehr niedrigen Werten, und das Herz starb 30 bezw. 35 Minuten nach der Aortenkompression ab. Die übrigen Tiere hielten die 1 Stunde lang dauernde Aortenkompression sehr gut aus: der arterielle Mitteldruck war selbst am Ende der Stunde noch sehr beträchtlich; er betrug im Durchschnitt 77 mm Hg, im Maximum 104 mm. Vergleicht man diese Zahlen mit den von ROMBERG und HASENFELD an normalen Tieren gewonnenen Werten (s. S. 879), so zeigt sich, daß das selbst hochgradig verfettete Phosphorherz fast die gleiche Kraftleistung entwickelt wie das normale.

Ein abweichendes Verhalten zeigte der Blutdruck bei drei Tieren, die sich bei Anstellung des Blutdruckversuches in dem letzten Stadium der Vergiftung befanden. Bei diesen Tieren war der mittlere Blutdruck ein recht geringer (41, 60 und 74 mm Hg). Die Blutdrucksteigerung auf Aortenkompression war zwar beträchtlich, aber von kurzer Dauer; der Druckabfall war rapid, und das Herz starb nach 25 bezw. 30 Minuten dauernder Aortenkompression ab. Interessant ist, daß bei tief gesunkenem Druck (41 mm Hg) durch sensible Reizung oder durch Erstickung eine Steigerung des Druckes nicht zu erzielen war: das vasomotorische Zentrum erwies sich also als (reflektorisch wie direkt) unerregbar. Diese Lähmung des vasomotorischen Zentrums ist auch der Hauptgrund für die starke Blutdrucksenkung bei der Phosphorvergiftung. Daß nicht etwa die Gefäßperipherie gelähmt war, ergab sich daraus, daß intravenöse Injektion von Nebennierenextrakt prompte Blutdrucksteigerung (bis auf 144 mm Hg) hervorbrachte. Daß das Herz einen solch hohen Druck durch einige Minuten aufrecht erhalten konnte, beweist wiederum, daß die Herzkraft noch durchaus nicht vollständig aufgebraucht, und daß an der Niedrigkeit des arteriellen Druckes tatsächlich die Lähmung des Vasomotorenzentrums in erster Linie schuld war.

HASENFELD und FENYVESSY bemerkten, daß Erstickung bei den Phosphortieren bei noch deutlich erhaltener Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums eine geringere Blutdrucksteigerung hervorbrachte als bei normalen Tieren; sie führen dies auf eine Schwächung der Kontraktilität der peripheren Gefäße zurück. Weiterhin fanden sie, daß nach Aufhebung der Aortenabklemmung die Phosphortiere im Gegensatz zu den normalen Tieren sich nicht mehr erholen konnten. Bei beiden sinkt der Druck auf Aufhebung der Absperrung des Blutes zum Splanchnicusgebiet rapid bis wenig über Null; bei den normalen Tieren aber erholt er sich wieder, indem die Gefäße sich wieder zu kontrahieren beginnen; bei den Phosphortieren tritt eine solche Erholung nicht ein, weil die peripheren Gefäße außer durch die Blutabsperrung auch durch das Gift schwer ge-

schädigt sind (wenn auch nicht so stark, daß sie auf Einwirkung von Nebennierenextrakt nicht mehr reagierten).

Nach den Untersuchungen von HASENFELD und FENYVESSY vermag somit der selbst hochgradig verfettete Herzmuskel noch sehr bedeutende Leistungen zu vollführen. Es ist dies ein neuer Beweis dafür, wie außerordentlich groß die Reservekraft des Herzens ist, sodaß trotz weitgehenden Verlustes an kontraktiler Substanz der Herzmuskel noch beträchtliche Zeit die für das Leben, ja sogar für außergewöhnliche Anforderungen erforderliche Arbeit leisten kann.

Die Blutdrucksenkung bei Phosphorvergiftung ist, wie bemerkt, nach HASENFELD und FENYVESSY (abgesehen von den ganz akuten Fällen) nicht von der Herzschädigung, sondern hauptsächlich von der Lähmung des vasomotorischen Zentrums abhängig. Auch PAL[550]) ist auf Grund von klinischen Beobachtungen zu der Überzeugung gelangt, daß bei der Phosphorvergiftung die Ursache des Todes außerhalb des Herzmuskels zu suchen ist; er macht für das Absinken des Druckes die Veränderung der Gefäßwand und die Lähmung der Vasomotoren verantwortlich.

HASENFELD hat sich die Frage vorgelegt, wie sich ein hypertrophisches Herz verhalte, wenn an ihm durch Phosphorvergiftung eine fettige Degeneration der Herzmuskelfasern herbeigeführt werde[551]). Er erzeugte an Kaninchen in der von ROSENBACH geübten Weise Aorteninsuffizienzen. Zwei bis drei Monate nach der (aseptisch durchgeführten) Operation (zur Zeit, wo die kompensatorische Hypertrophie längst ausgebildet war) vergiftete er dann die Tiere durch eine einmalige Dosis von 4—9 mg Phosphor, welche Dosis bei normalen Kaninchen hochgradige Verfettung und Tod nach mehreren Tagen herbeiführt. Der Verlauf der Vergiftung von normalen Tieren mit den angegebenen Dosen war nach HASENFELD und FENYVESSY[550]) folgender: Nach 24 Stunden boten die Tiere noch keine auffallenden Veränderungen dar. Auch in den späteren Stadien der Vergiftung, wo nach dem Ergebnis der Sektion schon bedeutende Herzverfettung vorhanden war, waren keine eigentlichen Herzsymptome zu finden. Die Tiere fraßen nicht, waren abgeschlagen, mehr oder minder dyspnoisch, jedoch ohne Zeichen eigentlicher Herzinsuffizienz. Der Herzschlag war kräftig, die Pulszahl sank nicht unter 200, in der Herzrhythmik waren keine Störungen zu beobachten. Auffällige Veränderungen der Herzfunktion waren erst in den allerletzten Stadien der Vergiftung, kurz vor dem Tode, zu konstatieren bei Tieren, bei denen die Temperatur tief, bis 36° C, gesunken war, und die Dyspnoe kolossale Grade erreicht hatte. Die Herztöne wurden äußerst schwach; die Zahl der Herzkontraktionen sank bis 120 in der Minute, außerdem waren hochgradige Arhythmie und Ungleichheit der Herzkontraktionen vorhanden.

Bei den Tieren mit Aorteninsuffizienz war der Verlauf der Phosphorvergiftung nach HASENFELD[551]) folgender: Schon 48 Stunden nach der Vergiftung begann die Temperatur zu sinken; die Tiere atmeten angestrengt, und zwar zumeist in ausgesprochenerer Weise als normale auf dieselbe Weise vergiftete Tiere in der entsprechenden Zeit. Die Zahl der Herzkontraktionen in der Minute — vor der Vergiftung 240—280 — wurde kleiner, 180—190; die Herztöne wurden leiser; Arhythmie war jedoch nicht konstatierbar. Noch später, d. h. 48—72 Stunden nach der Vergiftung, hatte das Absinken der Temperatur und die Dyspnoe sehr bedeutende Grade erreicht; die Herzkontraktionen wurden noch

seltener und schwächer; die Herztöne waren kaum hörbar; Arhythmie war jedoch noch immer nicht zu bemerken. Häufig starben die Versuchstiere in diesem Stadium der Vergiftung. — Die Zeichen der schweren Vergiftung traten also bei Aorteninsuffizienztieren früher ein, und die Tiere erlagen früher der Vergiftung, als wenn normale Tiere durch die gleiche Dosis Phosphor vergiftet wurden. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß auch die fettige Entartung bei den Aorteninsuffizienztieren früher bedeutende Grade erreichte, als bei den normalen Tieren.

Nach den Beobachtungen HASENFELDS vertragen also Aorteninsuffizienztiere die Phosphorvergiftung ausgesprochen schlechter als normale Tiere. Diese Erscheinung erklärt HASENFELD folgendermaßen: „Das hypertrophische Aorteninsuffizienzherz hat eine größere Arbeit zu leisten als das normale; deshalb ist auch sein Sauerstoffbedarf ein bedeutenderer. Nun hat aber gerade bei der Phosphorvergiftung der Organismus infolge der ungenügenden Oxydation an Sauerstoffmangel zu leiden. So ist es verständlich, daß das mittels Phosphor vergiftete Aorteninsuffizienzherz unter dieser ungenügenden Sauerstoffaufnahme früher und in höherem Maße zu leiden hat, als das normale; infolgedessen der hypertrophische Herzmuskel einerseits schneller verfettet, anderseits früher insuffizient wird als der normale.“

Es fragt sich nun, wie sich das verfettete Aorteninsuffizienzherz gegenüber stärkeren Anforderungen (Blutdrucksteigerung durch sensible Reizung, durch Erstickung, durch Aortenkompression) verhält. Nach HASENFELD ist hierbei zu unterscheiden zwischen Tieren mit mäßiger Verfettung und Tieren mit sehr hochgradiger Verfettung des Herzmuskels.

Bei den Aorteninsuffizienzherzen mit mäßiger Verfettung der Herzmuskulatur bewegt sich die Höhe des arteriellen Mitteldruckes in denselben Grenzen wie bei Aorteninsuffizienzherzen mit gesundem Herzfleisch. Die Drucksteigerungen nach Zuschnürung der Brustaorta sind bei den mäßig verfetteten Aorteninsuffizienztieren so ziemlich identisch mit denjenigen bei gesunder Herzmuskelsubstanz. Die Herzen waren imstande, bei erhöhter Arbeitsleistung annähernd ebenso gut auszudauern, wie die nicht phosphorvergifteten Herzfehlerherzen. Auf faradische Reizung der Nasenschleimhaut reagierte das mäßig verfettete Aorteninsuffizienzherz ebenso wie das Klappenfehlerherz mit normaler Herzmuskelsubstanz. 50 Sekunden dauernde Erstickung verursachte dagegen im Gegensatz zum nicht veränderten Aorteninsuffizienzherzen bezw. zum normalen Herzen keine bedeutendere Blutdrucksteigerung, vielmehr sogar Senkungen des Blutdruckes. Das gleiche hatten HASENFELD und FENYVESSY auch am verfetteten Herzen mit normalen Klappen beobachtet. Nach HASENFELD büßt bei der Phosphorvergiftung das Vasomotorenzentrum seine Erregbarkeit der Kohlensäure bezw. dem Sauerstoffmangel gegenüber mehr oder weniger ein; die Fälle, bei welchen die Erstickungsreaktion sogar von einem Druckabfall begleitet war, beweisen, daß der durch Phosphor vergiftete Organismus manchmal schon in einem relativ frühen Stadium der Vergiftung einen, wenn auch nur kurzdauernden Mangel an Sauerstoff viel schlechter verträgt als der normale.

Hochgradige Verfettung des Aorteninsuffizienzherzens setzt die Leistungsfähigkeit desselben ganz außerordentlich herab — weit stärker als das hochgradige Verfettung beim normalen Herzen tut. Die Herzkraft genügt nicht mehr zur Aufrechterhaltung des gewöhnlichen Kreis-

laufes, um so weniger für die erhöhte Arbeitsleistung, wie sie ein künstlich erhöhter Widerstand erfordert. Faradische Reizung der Nasenschleimhaut führte manchmal zu Senkungen des Blutdruckes, noch mehr tat dies kurzdauernde Erstickung; dauernde Zuschnürung der Aorta führte sehr bald vollkommenes Versagen und Tod des Herzens herbei.

ROTHBERGER hat gegen die Resultate der Untersuchungen von HASENFELD und FENYVESSY bezw. gegen die von diesen Forschern benutzte Versuchsmethodik verschiedene Einwände erhoben[552]). Gegen die Beweiskraft des Ertragens einer einstündigen Aortenkompression für die Leistungsfähigkeit des Herzens (s. oben S. 908) bemerkt er folgendes: Wenn der Druck (nach der anfänglichen Steigerung) sein Anfangsniveau wieder erreicht hat, so sind wir nicht mehr berechtigt, die Herzarbeit von diesem Moment an noch für gesteigert zu halten; denn das Herz arbeitet ja jetzt nicht mehr gegen erhöhte Widerstände. So erklärt sich das paradoxe Resultat, daß die Phosphorherzen ebenso gut ausdauern sollen, wie die normalen. — Anders verhält es sich mit dem unmittelbar auf die Aortenkompression folgenden Druckanstieg; dieser hängt allein von der Kraft der systolischen Kontraktionen ab. Das Ausgangsniveau kommt dabei weniger in Betracht als das absolute Druckmaximum, welches nach der Kompression erreicht wird; denn je höher der Mitteldruck ist, um so weniger fehlt noch bis zur physiologischen Grenze der Herzkraft: die Drucksteigerung ist also hier relativ geringer als bei einem Herzen, das gegen niederen Mitteldruck arbeitet; und doch werden wir nicht sagen können, daß das erstere Herz weniger kräftig sei als das letztere. Maßgebend ist vielmehr das absolute Druckmaximum, d. h. der höchste Druck, der unter den gegebenen Bedingungen erreicht werden kann. Nach Kompression der Aorta folgt immer eine gewisse Dilatation des linken Ventrikels, da dieser dem erhöhten Druck gegenüber sich nicht ganz entleert (was sich auch im Ansteigen des Druckes im linken Vorhof dokumentiert). Je größer die im Herzen bei der Systole zurückbleibende Blutmenge ist, um so weniger wird Blut in die Aorta getrieben werden, der Druck wird also nicht so hoch steigen wie bei einem Herzen, das sich vollkommen kontrahiert. „Das nach Abklemmung der Aorta erreichte absolute Druckmaximum ist abhängig von dem Verhältnis der Dehnbarkeit des Herzens zu seiner Kontraktionsfähigkeit; es ist der direkte Ausdruck der Herzkraft".

ROTHBERGER hat bei seinen Versuchstieren (Hunden und Kaninchen) den Aortenbogen zwischen dem Truncus brachiocephalicus und der Arteria subclavia sinistra komprimiert. (In eine Karotis war die zum Hg-Manometer führende Kanüle eingebunden.) Durch die hohe Ligatur werden noch die eine Subclavia und die Interkostalarterien ausgeschaltet. Die Verengerung des Stromgebietes ist also eine noch größere als bei den Versuchen von ROMBERG und PÄSSLER, bezw. von HASENFELD und FENYVESSY. ROTHBERGER hat die Tiere nicht kuraresiert bezw. künstlich respiriert. Er findet nämlich, daß kuraresierte Tiere die Aortenabklemmung viel schlechter aushalten als nicht kuraresierte Tiere. (Anderseits hat ROTHBERGER bei sieben nicht kuraresierten Tieren nach Aortenabklemmung viermal Tod durch Lungenödem beobachtet, bei sechs kuraresierten nur einmal.) ROTHBERGER betont, daß die Kaninchen normalerweise starke individuelle Schwankungen bezüglich des Verhaltens von Herz und Kreislauf zeigen. Er fand bei normalen, nicht kuraresierten Kaninchen den Mitteldruck zwischen 102 und 142 mm Hg,

den Maximaldruck zwischen 138 und 202 mm, die Drucksteigerung = 26 bis 68 mm Hg. Die Zeit, nach welcher die Druckkurve ihren höchsten Punkt erreichte, war sehr verschieden; sie schwankte zwischen $^1/_2$ und $5^1/_2$ Minuten. Bei drei Tieren folgte auf die Aortenkompression überhaupt keine Drucksteigerung, sondern sofort Druckabfall. Von dem höchsten erreichten Punkt begann der Druck langsam wieder zu sinken und erreichte sein Anfangsniveau nach 5—38 Minuten. Frühes Absinken des Druckes war meist ein Zeichen von Herzinsuffizienz und war bald von Tod durch Lungenödem gefolgt (in 10—16 Minuten nach Beginn der Aortenkompression).

Bei den mit Phosphor vergifteten Tieren war nun der arterielle Mitteldruck herabgesetzt; er schwankte zwischen 30 und 127 mm Hg (gegen 102—142 mm). Nach Aortenabklemmung konnten noch erhebliche Drucksteigerungen erzielt werden; im allgemeinen waren aber die Druckmaxima bedeutend niedriger als bei normalen Tieren. Dies geht aus der nachstehenden Tabelle hervor:

Normale Herzen		Durch P verfettete Herzen	
Mitteldruck	Druckmaximum	Mitteldruck	Druckmaximum
124	188	30	60
136	176	102	152
142	202	90	126
102	138	127	145
111	142	95	150
112	150	95	150
114	171	98	142

Lungenödem trat viermal unter sieben nicht kuraresierten normalen und viermal unter neun nicht kuraresierten Phosphortieren ein, und zwar bei folgenden Maximaldrucken:

Normal	Vergiftet
144 mm Hg	104 mm Hg
162 „ „	126 „ „
182 „ „	145 „ „
202 „ „	150 „ „

Zwei von den Phosphortieren hielten die Aortenligatur länger als 2 Stunden aus.

Die Versuche von Rothberger beweisen, daß selbst hochgradig verfettete Herzen noch gegen beträchtlich vermehrte Widerstände „ausdauern“ können. In diesem Punkte stimmen seine Ergebnisse mit denen von Hasenfeld und Fenyvessy überein. Aber wenn auch die Herzkraft durch die Phosphorvergiftung bezw. die starke Verfettung nicht vernichtet ist, so ist sie doch deutlich herabgesetzt. „Die Herabsetzung des erreichbaren Maximaldruckes ist ein untrügliches Zeichen der Schädigung der Herzkraft.“

Ein Gift, das in ähnlicher Weise wie der Phosphor ausgesprochene fettige Degeneration der inneren Organe, auch des Herzmuskels, herbeiführt, ist das Pulegon. Es ist dies der wirksame Bestandteil des ätherischen Öles der Flohkrautminze, Mentha pulegium (in England und Amerika als Abortivum mißbraucht). Tödliche Dosis für Kaninchen 1,5 bis 2,0 g, für mittelgroße Hunde 3—5 g. Nach Lindemann[554]) beobachtet man hochgradige Verfettung der Organe. Das Herz ist schlaff und zeigt (insbesondere an den Papillarmuskeln) das typische Bild der

Herzverfettung. Besondere Störungen der Herztätigteit wurden nicht beobachtet.

Das Chloroform schädigt bei längerer Einwirkung die Herzmuskelfasern und führt parenchymatöse Trübung und fettige Degeneration derselben herbei. Auf die Verfettung des Herzmuskels und das dadurch bedingte Erlahmen des Herzens wird der nach protrahierter Chloroformnarkose eintretende Tod zurückgeführt.

Experimentell wurde die Frage zuerst von NOTHNAGEL[555]) geprüft*). NOTHNAGEL brachte Kaninchen Chloroform in den Magen, so einem Tiere 5 ccm und nach $^1/_2$ Stunde nochmals 4 ccm; der Exitus trat $1^1/_2$ Stunden nach der letzten Darreichung ein. Bei der Sektion fand sich eine Anätzung des Fundus ventriculi; die Leberzellen waren mit Fett erfüllt, und die Fibrillen des Herzens feinkörnig getrübt. Ein zweites Tier, dem nur einmal 4 ccm intern beigebracht wurden, starb nach $6^1/_4$ Stunden; der mikroskopische Befund war im wesentlichen der gleiche wie beim ersten Tier. Einem dritten Tier wurde zunächst zur Probe ein Stück Leber exzidiert; dann erhielt es 5 ccm Chloroform intern und nach $4^1/_2$ Stunden noch 4 ccm. Der Exitus trat 1 Stunde nach der zweiten Gabe ein; es ergab sich im Vergleich zu dem exzidierten Leberstück eine starke fettige Metamorphose des im Tier verbliebenen Restes und außerdem körnige Trübung der Herzmuskelfibrillen.

UNGAR[556]) hat die Wirkung des inhalierten Chloroforms bei Tieren untersucht. Kaninchen zeigten sich außerordentlich empfindlich; sie starben leicht in der Narkose: sie mußten vorsichtig und mit langen Unterbrechungen chloroformiert werden etc. Nur in zwei Fällen gelang es, längere Narkosen durchzuführen. Bei den Kaninchen zeigte sich nur eine geringe fettige Degeneration des Herzfleisches. Hunde, die mehrmals stundenlang mit Chloroform narkotisert waren (bis zu 9 Stunden mit Einrechnung der Pausen), zeigten regelmäßig fettige Entartung des Herzens sowie zuweilen der übrigen Organe, „wie man sie ausgeprägter kaum bei Phosphor- und Arsenvergiftung antrifft".

STRASSMANN[557]) narkotisierte Tiere durch Vorhalten von mit Chloroform getränkten Wattebäuschen; einige kleinere Tiere wurden auch unter eine mit Chloroformdampf gefüllte Glasglocke gesetzt. Ein schnell gestorbener Hund zeigte keine Organveränderung. Bei zwei Hunden dagegen, die an mehreren Tagen je 2—3 Stunden lang narkotisiert worden waren, und von denen der eine später getötet wurde, der andere von selbst starb, erwiesen sich Leber und Herz fettig degeneriert. Ein ungefähr ebenso lange narkotisiertes Tier, das nach 14 Tagen getötet wurde, zeigte keine Spur von Degenerationserscheinungen: STRASSMANN nimmt an, daß hier eine Restitutio ad integrum vorliege. — STRASSMANN untersuchte auch den Einfluß, den schwächende Momente auf die Intensität der Degeneration ausüben. Von zwei Hunden wurde dem einen 1,5 Proz. des Körpergewichtes an Blut entzogen; dieser Hund zeigte eine bedeutend intensivere Degeneration als der andere, als beide gleich lange narkotisiert worden waren. Ähnlich verhielt sich ein Tier, das man vorher hatte hungern lassen. — STRASSMANN verglich ferner Äther und Chloroform. Gleich lange mit Äther narkotisierte Tiere zeigten gegenüber den chloro-

*) Vgl. für das Folgende die ausgezeichnete Zusammenstellung von MOHAUPT: Der gegenwärtige Stand der Kenntnis von der Wirkung des Chloroforms und Äthers auf den tierischen Organismus. In.-Diss., Leipzig 1899.

formierten keine Degenerationserscheinungen. Eine Reihe von Ätherversuchen wurde durch interkurrenten Nasen- und Bronchialkatarrh gestört. Bei Äther konnten nie degenerative Veränderungen am Herzen nachgewiesen werden.

OSTERTAG[558]) prüfte die Resistenz verschiedener Tierarten gegen protrahierte bezw öfters wiederholte Chloroformierungen. Bei zwei Kaninchen trat trotz 13stündiger Gesamtdauer der Narkosen der Tod nicht ein (die Narkosen müssen sehr vorsichtig vorgenommen werden, weil die Kaninchen, wie auch UNGAR und STRASSMANN betonen, gegen größere Chloroformmengen sehr empfindlich sind); an den getöteten Tieren wurden keine Organveränderungen gefunden. Von drei Meerschweinchen endigten zwei durch nachträglichen Tod; bei allen drei Tieren war starke Verfettung des Herzens nachzuweisen. Bei Ratten trat unter 10 Versuchen nur einmal der Tod nach Beendigung der Narkose ein; die Organveränderungen waren nach 7-, 8- und 10stündiger Narkose nicht erheblich. Bei Tauben trat einmal unter vier Versuchen, und zwar schon nach 2stündiger Narkose, der Tod ein; die Fettdegeneration des Herzens bei diesen Tieren war sehr ausgeprägt. Unter sieben Fällen chronischer Chloroforminhalation bei Katzen trat viermal eine tödliche Nachwirkung ein, und zwar in zwei Fällen nach $2^1/_2$- bezw. 4stündiger Inhalation; überall zeigte sich fettige Degeneration der quergestreiften Muskulatur, namentlich des Herzens. Hunde zeigten sich ebenfalls empfindlich; unter acht Malen trat fünfmal der Tod nachträglich ein (hier waren aber die Narkosen z. T. sehr lange ausgedehnt); die Verfettung der Herzmuskulatur war sehr beträchtlich.

II. Funktionelle Veränderungen des Herzens.

Man könnte die Pharmaka, die die Tätigkeit des Herzens beeinflussen, einteilen in solche, die auf das Herz lähmend, und in solche, die auf das Herz erregend wirken. Wir wollen aber die Besprechung der Wirkung der Salze der Alkalien und alkalischen Erden auf die Tätigkeit des Herzens vorausschicken. Bekanntlich kann die Tätigkeit des Kalt- wie des Warmblüterherzens aufrecht erhalten werden, wenn eine gewisse Salze enthaltende Lösung durch das Herz bezw. die Koronargefäße geleitet wird: „RINGER-Lösung". Man könnte nun die einen Bestandteile derselben, z. B. das Kalium, bei den herzlähmenden, die anderen, z. B. das Kalzium, bei den herzerregenden Mitteln abhandeln; jedoch ziehen wir es vor, die in Betracht kommenden Stoffe hier im Zusammenhang zu besprechen, weil die einzelnen Salze nicht nur in eigenartiger Weise auf die Tätigkeit des Herzens einwirken, sondern auch, miteinander kombiniert, sich in ihren Wirkungen in mannigfacher, sehr merkwürdiger Weise beeinflussen.

Die herzlähmenden Gifte hat man früher in solche eingeteilt, die auf den Herzmuskel, und solche, die auf die Herzganglien lähmend einwirken (vergl. „Allgemeinen Teil", S. 811), indem man voraussetzte, daß die Ganglien die motorischen Zentren des Herzens darstellen. Heute, wo wir zugeben, über die Bedeutung der Ganglienzellen im Herzen nichts sicheres zu wissen, hat eine solche Trennung der herzlähmenden Mittel keinen Sinn. Selbstverständlich wird aber immer besonders darauf hingewiesen werden, wenn ein Pharmakon den Herzmuskel derartig beeinflußt, daß direkte (mechanische oder elektrische) Reizung keine Kon-

traktion mehr hervorruft (ohne daß sich dabei anatomische Veränderungen des Herzens nachweisen lassen).

Die das Herz erregenden Mittel teilen wir (vielleicht etwas willkürlich, sicher aber praktisch) ein in „Analeptika des Herzens s. str.“, die eine rasche, unmittelbar eintretende Vermehrung der Energie bezw. der Zahl der Herzkontraktionen zur Folge haben, und in die „Pharmaka von Digitalis-artiger Wirkung“, die durch ihre ganz eigenartige Beeinflussung des Herzmuskels das Herz (wenigstens das insuffizient gewordene Herz des Menschen) auf längere Zeit zu kräftigen vermögen.

An die Besprechung der das Herz lähmenden bezw. erregenden Pharmaka schließen wir die Schilderung der auf die Herznerven (d. h. auf die von außen zum Herzen tretenden, im Herzfleisch endigenden Nerven) wirkenden Mittel. Es ist natürlich möglich und kommt tatsächlich sehr häufig vor, daß ein Pharmakon, das auf das Herz erregend oder lähmend wirkt, gleichzeitig die Herznerven in irgendwelcher Weise beeinflußt (so wirkt die Digitalis, die den Herzmuskel in spezifischer Weise verändert, zugleich auf den Nervus vagus; das Muskarin, das ein spezifisches Herznervengift ist, lähmt in großen Dosen auch den Herzmuskel). Um die Darstellung nicht allzusehr zu zerpflücken, sollen die verschiedenen Wirkungen ein und desselben Pharmakons im Zusammenhang dargestellt werden; es soll also die Vaguswirkung der Digitalis bei der Schilderung der Digitalis-artig den Herzmuskel erregenden Pharmaka, anderseits die direkte Herzmuskelwirkung des Muskarins, Atropins etc. bei der Schilderung der Herznervengifte besprochen werden.

1. Die Salze der Alkalien und alkalischen Erden.

Früher glaubte man, daß zur Ernährung des isolierten, aus dem Körper herausgenommenen Herzens, abgesehen vom Sauerstoff, mindestens ein organischer, und zwar ein Eiweißkörper (Serumglobulin) absolut unerläßlich sei (s. „Allgemeiner Teil“, S. 736). Die Untersuchungen von Sidney Ringer[310–313, 570–578]) haben aber gezeigt, daß man das Herz durch eine nur anorganische Salze, keine organischen Verbindungen enthaltende Lösung stundenlang kräftig schlagend erhalten kann.

Physiologische Kochsalzlösung ist, wie von allen Untersuchern übereinstimmend angegeben wird, nicht imstande, die Tätigkeit des Herzens (weder des Warmblüter- noch des Froschherzens) aufrecht zu erhalten. Die Herzkontraktionen werden schwächer und schwächer und hören schließlich ganz auf.

Wenn man nun zu der physiologischen Kochsalzlösung eine kleine Menge eines Kalksalzes hinzufügt (z. B. Chlorkalzium), so werden die Herzkontraktionen alsbald kräftiger.

Auch wenn man Natriumbikarbonat zu der Kochsalzlösung hinzufügt, werden die Kontraktionen kräftiger — aber nur für eine kurze Zeit; dann erlischt die Herztätigkeit.

Wenn Kaliumchlorid zu dem Natriumchlorid und Natriumbikarbonat hinzugefügt wird, so werden die Herzkontraktionen schwächer, und die Herztätigkeit erlischt bald.

Eine Lösung dagegen, die Natriumchlorid, Natriumbikarbonat, Kalziumchlorid und Kaliumchlorid zugleich enthält, gibt eine ausgezeichnete Speisungsflüssigkeit für das Froschherz ab.

Kalzium allein (sei es Kalziumchlorid oder Kalkwasser oder Kalziumbikarbonat) — nebst einer genügenden Menge Kochsalz, um das

osmotische Gleichgewicht aufrecht zu erhalten (fehlt das Kochsalz oder ist zu wenig Salz vorhanden, so kommt es sehr bald zu Wasserstarre des Herzmuskels) — verbreitert den Gipfel der Kontraktionskurve und verzögert die diastolische Ausdehnung. Kaliumchlorid, das, allein einwirkend, ein Herzgift ist und das Herz in Diastole stillstehen macht, wirkt schon in sehr kleinen Mengen der die Kontraktur begünstigenden Wirkung des Kalziums entgegen. Kalzium und Kalium sind also, wie Ringer zuerst gezeigt hat, und wie das von allen späteren Autoren bestätigt worden ist, Antagonisten für den Herzmuskel (wie auch für den quergestreiften Skelettmuskel). Kalzium begünstigt die Systole und führt zu Stillstand in kontrahiertem Zustand; Kalium begünstigt die Diastole und führt zu Stillstand in erschlafftem Zustand. Beide zusammen, nebst einer genügenden Menge $NaCl$, um das osmotische Gleichgewicht aufrecht zu erhalten, und etwas $NaHCO_3$, um die sauren Produkte des Stoffwechsels des tätigen Herzmuskels fortzuführen, ermöglichen eine kräftige, regelmäßige, andauernde Tätigkeit des isolierten Frosch- wie des Warmblüterherzens. Es ist dies die sogenannte „Ringer-Lösung". Dieselbe hatte ursprünglich folgende Zusammensetzung:

100 ccm 0,75 % $NaCl$, 5 ccm 0,5 % $NaHCO_3$, 5 ccm 0,25 % $CaCl_2$, 1 ccm 1 % KCl.

Ringer fand später, daß diese Mischung nicht zu allen Jahreszeiten den Herzschlag des Frosches gleich gut aufrecht erhielt. Er empfahl daher folgende Speisungsflüssigkeit:

0,6 % Kochsalzlösung gesättigt mit Kalziumphosphat, mit einer kleinen Menge (0,0075—0,01 %) Kaliumchlorid.

S. Ringer hat weiter die Wirkung des Strontiums und Baryums bezw. des Rubidiums und Cäsiums mit der des Kalziums bezw. Kaliums verglichen. Das Strontium wirkt nach ihm in jeder Beziehung ähnlich wie das Kalzium, sodaß es dieses tatsächlich in ausgedehntem Maße ersetzen kann. Das Baryum unterscheidet sich dagegen in seiner physiologischen Wirkung vollständig von dem Kalzium und Strontium.

Das Rubidiumchlorid verhält sich ähnlich wie das Kaliumchlorid; es bringt den Ventrikel zu Stillstand in Diastole; es vermag ferner, genau wie das Kaliumchlorid, die die Kontraktur befördernde Wirkung des Kalziums und Strontiums zu kompensieren. Das Cäsiumchlorid verhält sich nicht wie das Kaliumchlorid, sondern viel eher wie das Baryumchlorid: es steigert Frequenz und Größe der Kontraktionen, verbreitert aber bald den Gipfel der Kontraktionskurve und macht die Kontraktionen verschmelzen.

Über die Wirkung des Baryumchlorids auf das Froschherz berichtet Böhm folgendes[581]: Kleine Dosen von 0,01—0,03 g (die aber bereits charakteristische Nervenerscheinungen bewirken) beeinflussen die Herzaktion in nicht sehr auffälliger Weise und rufen niemals Herzstillstand hervor. Im Gegenteil folgt auf die Giftinjektion eher eine Steigerung der Arbeit des Herzens: die Energie der Kontraktionen nimmt, bei gleichbleibender Frequenz, sowohl am Vorhof wie an der Kammer bedeutend zu. Bald aber wird dieser Zuwachs der Herzleistung infolge der Verstärkung der Systole wieder kompensiert, ja sogar überkompensiert durch die allmählich hinzutretende mangelhafte Dilatationsfähigkeit des Ventrikels. Bei erneuter Zufuhr von Gift nimmt die Frequenz und die Ergiebigkeit der Systolen ab, und unter allmählicher Steigerung der krampfhaften Tätigkeit der Kammer erfolgt Stillstand des Herzens in

Systole. Werden von vornherein größere Giftmengen (0,05—0,1 g) injiziert, so verfällt das Herz bald in peristaltische Kontraktionen und bleibt nach Verlauf von 1—1½ Stunden bald in Systole, bald in Diastole (der Erfolg ist, wie BÖHM hervorhebt, durchaus inkonstant) stehen. Der Hemmungsapparat des Herzens verliert durch Barytsalze sehr bald seine Erregbarkeit; Vagus- bezw. Sinusreizung erzeugt dann keinen Herzstillstand mehr. Das Baryumchlorid hebt auch, wie das Atropin, den Muskarinstillstand am Froschherzen auf und läßt keinen zweiten mehr an demselben Tiere zustande kommen.

Die giftige Wirkung der Kalisalze für das Herz ist zuerst von BLAKE erkannt worden*); er gab an, daß Kalisalze, ins Blut injiziert, direkt auf das Herz wirken und durch Herzstillstand Tod herbeiführen. TRAUBE**) bezeichnet die Wirkung der Kalisalze als „jener der Digitalis gleich". Kleine Dosen von Kali nitricum bewirkten bei Hunden — wie die Digitalis — eine Verminderung der Pulsfrequenz und Steigerung des Blutdruckes; wurden nun die Vagi durchschnitten, dann stieg die Pulsfrequenz und gleichzeitig sehr stark der Druck. Auch bei durchschnittenen Vagis zeigte sich das gleiche wie bei Injektion von Digitalis: trotz der durchschnittenen Vagi verminderte sich bei Einspritzung einer kleinen Dosis die Pulsfrequenz unter steigendem Druck. Das durch Kali gelähmte Herz war schließlich ebensowenig wie das durch Digitalis geschädigte durch mechanische oder elektrische Reizung zur Kontraktion zu bringen.

Nach P. GUTTMANN[583, 584]) besteht die Kaliwirkung auf das Herz darin, daß die Anzahl der Kontraktionen abnimmt, und deren Energie geschwächt wird. „In kleinen Dosen setzen Kalisalze nur vorübergehend die Herztätigkeit herab; wiederholte kleine Gaben haben kumulative Wirkung und töten; große Gaben führen raschen Herzstillstand herbei, während die Erregbarkeit und Funktionsfähigkeit der Skelettmuskulatur noch lange erhalten ist. Ein mit Kalisalzen vergifteter Frosch führt bei vollständigem Stillstande des Herzens noch kräftige Muskelbewegungen aus." GUTTMANN führt die verlangsamende Wirkung kleiner Kalidosen wie TRAUBE auf Vaguswirkung zurück; die giftige Wirkung großer Kalidosen erstrecke sich aber auf den neuromuskulären Apparat des Herzens.

PODKOPAEW[585]) sprach zuerst die Ansicht aus, daß ein Teil der Kaliwirkung, nämlich die Blutdrucksteigerung, durch eine Reizung der Vasomotoren bedingt sei; den Beweis dafür ersah er in der Milzverkleinerung, die nach Einspritzung von Kalisalzen in das Venensystem einzutreten pflege. Gegenüber TRAUBE weist er auf eine Reihe Verschiedenheiten zwischen der Kali- und der Digitaliswirkung hin, deren wichtigste ist, daß bei Digitalis der Stillstand des Ventrikels in Systole, bei Kalisalzen in Diastole erfolgt.

Nach AUBERT und DEHN[586]) erfolgt das Aufhören der Herzpulsationen nach Zufuhr tödlicher Kalidosen wenige Sekunden nach Beendigung der Injektion. Dem Absterben des Herzens geht Wogen und Flimmern sowie Peristaltik von der Spitze zur Basis und umgekehrt, von rechts nach links und umgekehrt, voraus. Auf kleine Dosen erfolgt Druck-

*) Vgl. für das Folgende: L BRAUN, Über die Wirkung der Kalisalze auf das Herz und die Gefäße von Säugetieren. PFLÜGERS Archiv, Bd. 103, S. 476 ff. und GROSS, Die Bedeutung der Salze der RINGERschen Lösung für das isolierte Säugetierherz. PFLÜGERS Archiv, Bd. 99, S. 302 ff.

**) Gesammelte Beiträge, Bd. I, S. 383.

steigerung; auf öfter wiederholte kleinere oder auf eine einmalige größere Dosis macht die Drucksteigerung der Drucksenkung Platz. Eine gewisse Kaliumdosis ist nach AUBERT und DEHN absolut tödlich, d. h. Veränderungen erzeugend, die nicht wieder aufgehoben werden können.

BÖHM[587]) fand, daß kleine Dosen von Kaliumnitrat (0.05 g bei Katzen) zunächst eine Verminderung des Blutdruckes und der Pulsfrequenz von kurzer Dauer erzeugen, worauf der Blutdruck sich ziemlich rasch erhebt und Werte bis 114 mm Hg über die Norm erreicht; auf der Höhe der Blutdrucksteigerung tritt konstant eine erhebliche Pulsverlangsamung ein. Die Vermehrung der arteriellen Spannung dauert höchstens 2 bis 3 Minuten, worauf sich der Blutdruck wieder auf sein normales Niveau einstellt. Die Steigerung durch kleine KNO_3-Dosen erfolgt auch bei vorausgegangener Halsmarkdurchschneidung. In großen Dosen (von 0,1 g an) bewirkt das Kaliumnitrat keine Blutdrucksteigerung mehr, sondern tötet das Tier unter rapidem Absinken des Blutdruckes. Die in komplettem diastolischem Stillstand befindlichen Herzen können nach BÖHM — im Gegensatz zu den Angaben von AUBERT und DEHN — wieder belebt werden: nämlich durch Erneuerung des im Herzen stagnierenden Blutes und durch mechanischen auf das Herz ausgeübten Reiz.

BOTTAZZI[588]) fand, daß isotonische Lösungen von Kalisalpeter, auf das suspendierte, blutleere Froschherz getropft, Verlangsamung der Schlagfolge und Verstärkung der einzelnen Systolen bewirken. An dem in situ gelassenen, blutleeren Herzen erzeugt dieselbe Lösung Stillstand in Diastole (zuweilen auch in Systole). Hyperisotonische Lösungen erzeugen bald Schwächung und Stillstand des Herzens, nach welchem Restitution durch Auswaschen mit alkalischer Kochsalzlösung möglich ist. Auf das blutgefüllte, suspendierte Herz getropfte Kalisalzlösung erzeugte Verlangsamung und Verstärkung der Kontraktionen, niemals Herzstillstand (offenbar weil die Giftlösung rasch wieder durch das normale Blut entgiftet, d. h. weggeführt wurde).

Auch nach ASTOLFONI[589]) bewirken Kalisalze, in größeren Dosen aufs Herz getropft, Herzstillstand in Diastole, in kleineren Verlängerung der Diastole mit Vergrößerung der Systole, bei weiterem Auftropfen Abnahme der Ausschläge und Schwächung der Herzfunktion; die schädliche Wirkung konnte er ebenso wie BOTTAZZI durch physiologische Kochsalzlösung wieder beseitigen. Da ASTOLFONI nach Atropin keine Änderung der Kaliwirkung sah, schloß er daraus, daß das Kalium direkt auf den Herzmuskel wirke.

RANKE[642]), GUTTMANN[584]) sowie HEUBEL[278]) haben das durch Eintauchen in Kalisalzlösungen gelähmte Froschherz durch Auslaugen des Kaliums durch 0,6 % NaCl-Lösung wieder zum Schlagen gebracht (vgl. weiter unten bei GROSS und L. BRAUN).

LOEB[325]) brachte Fischembryonen in 2 % KCl, worauf Herzstillstand eintrat; nach 44 Stunden in Seewasser gebracht, erholten sich die 5—6 Tage alten Embryonen wieder.

PICKERING[161]) machte ähnliche Untersuchungen an Vogel- und Säugetierembryonen und beobachtete auf KCl diastolischen Herzstillstand. (Diese Versuche zeigen, daß das Kalium auf den Herzmuskel wirkt — vgl. „Allgemeiner Teil“, S. 704.)

LÖB schreibt den K-Ionen ganz allgemein die spezifische Fähigkeit zu, rhythmische Zuckungen zu unterdrücken; er glaubt, daß das K in der Zelle mit den Eiweißmolekülen eine Metallverbindung eingehe und dadurch die Eigenschaften des Protoplasmas verändere (vgl. Kap. I, S. 112).

RINGER[576]) fand, daß das Kalium den refraktären Zustand, in dem sich der Herzmuskel unmittelbar nach einem erfolgreichen Reize befindet, verlängere, sowie auch, daß das KCl eine Verringerung der Reizbarkeit des Ventrikels für elektrische Reize bewirke.

SCHÜCKING[314]) will das Kalium wegen seiner schädlichen Wirkung auf das Froschherz von der Verwendung für eine Perfusionsflüssigkeit ausgeschaltet wissen.

Dem gegenüber geht aus den RINGERschen und aus den folgenden Untersuchungen hervor, daß man des Kaliums (in Kombination mit dem Kalzium) für eine „Nährlösung" für das Herz nicht entraten kann.

GÖTHLIN[319]) fand bei Durchströmung des Froschherzens mit kalifreier Salzlösung, daß hierbei die Kontraktionen näher der systolischen Lage erfolgen, und die Diastole unvollkommen wird; er bezeichnet den Zustand als „Annäherung an einen oszillatorischen Krampf" und bezieht ihn wie RINGER auf die nicht-kompensierte Wirkung des Kalziums. GÖTHLIN sah außerdem eine Störung der Koordination derart, daß die Kammern in halbiertem Rhythmus der Vorhöfe schlugen.

HOWELL[331]) teilt ebenfalls die Ansichten RINGERS; er fand, daß Herzmuskelstreifen von Frosch oder Schildkröte länger in einer Lösung pulsieren, welche Na, Ca und Ka enthält, als wenn das K fehlt; dieses wirke bei Gegenwart von Na dem Ca entgegen; es verlangsame den Rhythmus und verlängere das refraktäre Stadium.

Die RINGER-Lösung vermag nicht nur beim Kaltblüterherzen, sondern auch beim Herzen des Warmblüters (Vogel, Säugetier) das Blut als Durchströmungsflüssigkeit des isolierten Organes zu ersetzen.

RUSCH[82]) war der erste, der bei dem nach der Methode LANGENDORFFS durchströmten Säugetierherzen statt des Blutes RINGERsche Lösung anwandte, und zwar in der von RINGER für das Froschherz empfohlenen Zusammensetzung, nur daß der NaCl-Gehalt auf 0,8 Proz. erhöht wurde*). RUSCH fand, daß die RINGER-Lösung das durch physiologische Kochsalzlösung zum Stillstand gebrachte Katzenherz zu kraftvollem, rhythmischem Schlagen bringen und die Herztätigkeit über eine halbe Stunde kräftig erhalten kann; dann läßt dieselbe nach, um noch ebenso lange schwächer anzudauern.

LOCKE[321—323]) kam bei Ausdehnung von Froschherzversuchen mit RINGER-Lösung auf das Säugetierherz zu dem Ergebnis, daß Zusatz von 0,1 Proz. Traubenzucker das Kaninchenherz 6—7 Stunden schlagend erhält; er empfiehlt folgende Zusammensetzung der RINGERschen Lösung: 0,01—0,03 % Natriumbikarbonat, 0,02—0,024 % Kalziumchlorid, 0,02 bis 0,042 % Kaliumchlorid, 0,9—1,0 % Natriumchlorid, 0,1 % Traubenzucker — die Lösung gut mit Sauerstoff gesättigt.

Mit dieser nach LOCKE bereiteten Flüssigkeit hat KUBLIAKO[278—280]) an Säugetier- und Vogelherzen gearbeitet; er zeigte u. a., daß die Herztätigkeit noch lange nach dem Tode mittels Durchströmung mit der LOCKEschen Flüssigkeit wiederhergestellt werden kann, wenn die Tiere auf Eis aufbewahrt werden. Es gelang ihm auch, Menschenherzen viele Stunden nach dem Tode wieder zum Schlagen zu bringen.

Von H. E. HERING[219]) wurden an isolierten Säugetierherzen (von Kaninchen, Katzen, Hunden, Affen) die Beobachtungen der genannten Autoren

---

*) Vgl. für das Folgende: GROSS, Die Bedeutung der Salze der RINGERschen Lösung für das isolierte Säugetierherz. PFLÜGERS Archiv, Bd. 99, S. 264.

glich der RINGER-Lösung im wesentlichen bestätigt; doch erwies künstliche Sauerstoffzufuhr als entbehrlich, es genügte der ge- 'e Luftgehalt der Flüssigkeit. Dies stimmt mit den Unter- ı von STRECKER[81]) überein, der nachwies, daß schon ein ver- 'g geringer Gehalt des Blutes an Sauerstoff genüge, um das erz eine Zeitlang bei kräftiger Tätigkeit zu erhalten. Bezüg- Traubenzuckers wurde in einem Versuche (Affenherz) die Angabe s bestätigt, daß die nach längerer Tätigkeit (in diesem Falle Stunden) allmählich schwächer werdenden Kontraktionen durch Zu- satz von 0,1 Proz. Glykose zur RINGER-Lösung wieder kräftiger wurden.

Nach H. E. HERING kann man an dem mit RINGERscher Lösung durchspülten Säugetierherzen sämtliche bekannte Wirkungen der extrakardialen Herznerven beobachten. H. E. HERING bestätigte ferner die Angaben KUBLIAKOs über die Möglichkeit der Wiederbelebung des Herzens lange Zeit (bis 54 Stunden!) post mortem, wenn das Herz bezw. das ganze Tier in der Kälte in gefrorenem Zustande konserviert wurde; er fand, daß der Vagus noch 6, der Accelerans noch 54 Stunden nach dem Tode des Tieres wirksam waren. Weiter benutzte H. E. HERING das mit RINGERscher Lösung durchströmte Herz zur Herstellung eines Kammerpräparates und fand, daß auf letzteres noch der Accelerans, nicht aber der Vagus mehr einwirkte.

Über die Bedeutung der einzelnen Bestandteile der RINGER-Lösung auf das Warmblüterherz hat GROSS[590]) (unter H. E. HERING) eingehende Untersuchungen angestellt. Bei den Versuchen wurde nach zweierlei verschiedenen Methoden verfahren. Bei der ersten Methode wurde das isolierte Herz (von Hunden, Katzen, Kaninchen) mit RINGER-Lösung (0,03 % $NaHCO_3$, 0,042 % KCl, 0,024 % $CaCl_2$, 0,9 % NaCl) durchspült, und durch eine mit der Herzkanüle verbundene Spritze die einzelnen Salze, in destilliertem Wasser gelöst, langsam in die Arteriae coronariae (bezw. in die Aorta) injiziert. Bei der zweiten Methode wurden aus der RINGERschen Lösung ein, zwei oder drei Bestandteile fortgelassen, und der Einfluß einer solchen modifizierten (z. B. kalium- oder kalziumfreien) Lösung mit dem der unveränderten RINGERschen Lösung verglichen.

Kalium. Die Wirkung des Kaliumchlorids besteht in einer Abschwächung der Herztätigkeit, die sich in Verkleinerung der Kontraktionsgröße und Abnahme der Schlagfrequenz, bei größeren Dosen in einem vollständigen Aufhören der Herzaktion — Stillstand des Herzens in Diastole — äußert. Diese Wirkung geht (wie bei der Injektion aller verwendeter Substanzen) vorüber, wenn man beständig normale RINGER-Lösung nachfließen läßt. Bei Kaninchenherzen konnte man durch 3 ccm einer 0,74 % Lösung von KCl einen 12—30 Sekunden langen Herzstillstand erzielen; bei Hundeherzen sind entsprechend größere Dosen notwendig. (Es kommt dabei natürlich sehr auf die Raschheit der Injektionen an.) Niemals wurde — bei kleinen Dosen — irgendwelche Verstärkung oder Beschleunigung der Herztätigkeit beobachtet; das Kalium wirkt also, wenn überhaupt, stets im Sinne einer Abschwächung. Der Kaliumstillstand des Herzens ist äußerlich dem Herzstillstand auf Vagusreizung ähnlich. Auch Stillstand der Ventrikel bei Weiterschlagen der Vorhöfe, sowie umgekehrt Stillstand der Vorhöfe bei verlangsamtem Fortschlagen der Ventrikel kommt sowohl bei der Einwirkung des Chlorkaliums wie bei Vagusreizung zur Beobachtung. Ein wesentlicher Unterschied ist jedoch der, daß der Herzmuskel während der Kaliumwirkung

für künstliche (mechanische oder elektrische) Reize, je nach der Größe der Dosis, minder-erregbar oder unerregbar wird und erst allmählich die Erregbarkeit wieder gewinnt, während auch bei starker Vagusreizung — wenigstens am Ventrikel des Säugetierherzens — nie ein Schwinden der Erregbarkeit für künstliche Reize beobachtet wurde. — Die Muskarinwirkung weicht von der des Kaliums in folgender Hinsicht ab: Injiziert man in das mit RINGERscher Lösung durchspülte Herz 1—2 ccm 0,1 $^0/_0$ Atropinlösung, so ist Muskarin längere Zeit unwirksam, während Kalium prompt Verlangsamung und Verkleinerung der Kontraktionen, eventuell Herzstillstand hervorruft. Ferner ist bei Muskarinstillstand das Herz für künstliche Reize erregbar. — Das durch Kalisalzlösung zum Stillstand gebrachte Herz konnte, wie bemerkt, durch erneute Durchspülung mit RINGER-Lösung wieder zum Schlagen gebracht werden. Es steht dies im Widerspruch zu den Angaben von BÖHM, der wohl nach mittleren, aber nicht nach großen Dosen Kali das zum Stillstand gebrachte Herz wieder beleben konnte. GROSS benutzte aber Kalidosen, die dreimal größer waren als die von BÖHM verwendeten. (Die von GROSS benutzte Ausspülung des Kaliums war eben eine sehr vollständige, während bei dem BÖHMschen Verfahren — Thoraxkompression und Einleitung künstlicher Atmung — das Gift nur sehr unvollständig aus dem Herzen entfernt wurde.) Wenn das Herz anstatt mit RINGER-Lösung mit Blut-RINGER-Lösung (1:2) durchspült wurde, so dauerte es länger, bis der Kalistillstand behoben war; es kommt dies daher, daß unter sonst gleichen Bedingungen in der Zeiteinheit bedeutend mehr von der RINGER-Lösung durch die Herzgefäße strömt als von der Blutmischung.

Kalzium. Injektion von Kalziumchlorid bewirkte immer eine Verstärkung der Herztätigkeit, eine Zunahme der Kontraktionsgröße, wobei die Diastole aber weniger vollkommen wurde. Bei großen Dosen war die systolische Zusammenziehung sehr kräftig und an den Ventrikeln gewöhnlich kräftiger ausgeprägt als an den Vorhöfen. Auch nach Abtrennung der Vorhöfe — am Kammerpräparat — trat nach Kalziuminjektion Verstärkung der Kontraktionen auf. Eine auf der Höhe einer Kalziumwirkung vorgenommene Vagusreizung führte prompt kurzdauernden Herzstillstand herbei. — Starke Ca-Dosen führen neben der Verstärkung und Beschleunigung auch das Auftreten von Unregelmäßigkeiten in Form von verfrüht auftretenden Systolen herbei. Ferner wurde nicht selten im Anschluß an sehr große Dosen Kalzium Flimmern des Herzens beobachtet. Injiziert man Kalzium in ein in Flimmern geratenes Herz, so wird das Flimmern durch das Kalzium verstärkt. (Durch Kalium kann man umgekehrt, wie H. E. HERING fand, spontan entstandenes oder künstlich (durch mechanische oder elektrische Reizung) erzeugtes Flimmern beseitigen: Man injiziert eine Dosis KCl, die groß genug sein muß, um Herzstillstand herbeizuführen; dann folgt dem Stillstand — auf weitere Durchleitung von RINGER-Lösung oder von Blutmischung — spontan koordiniertes Schlagen des Herzens.) — Bei dem durch Muskarin zum Stillstand gebrachten Herzen tritt das spontane Schlagen früher ein, wenn man Kalzium injiziert. Ferner wurde beobachtet, daß bei einem Herzen, dessen Ventrikel nach längerer Versuchsdauer keine deutlichen Ausschläge mehr verzeichneten, während die Vorhöfe sich kräftig kontrahierten, eine Ca-Injektion kräftige Ventrikelkontraktionen auslöste. Stand das Herz nach langer Versuchsdauer gänzlich still, so sah man nach Applikation von Kalzium die Kurve, ohne daß Ausschläge ver-

zeichnet wurden, bedeutend ansteigen, was auf eine systolische Zusammenziehung des Ventrikels hindeutet.

Die Wirkungen des Kalziums auf das Herz sind denen des Kaliums entgegengesetzt: hier Verkleinerung und Verlangsamung der Kontraktionen bis zu völligem Stillstand in Diastole, beim Kalzium Verstärkung vorwiegend der Systole und meist Beschleunigung. Diese gegensätzliche Wirkung läßt sich auch bei gleichzeitiger Injektion von Kalium- und Kalziumlösungen nachweisen. Hierbei zeigt es sich, daß die Salze einander in ihrer Wirkung derart beeinflussen, daß die abschwächende Wirkung des Kaliums durch die verstärkende des Kalziums ganz oder zum Teil aufgehoben wird.

Natriumbikarbonat. Das Natriumbikarbonat bewirkt Vergrößerung der Herzkontraktionen, gewöhnlich ohne Veränderung der Schlagfrequenz; die Zunahme betrifft gleichmäßig Systole und Diastole. An Herzen, welche schon lange Zeit, mit Ringerscher Lösung gespeist, geschlagen hatten und nur mehr kleine Ausschläge verzeichneten, wurde durch kleine Dosen von $NaHCO_3$ eine beträchtliche Verstärkung der Herztätigkeit, die recht lange andauerte, erzielt. Ferner beseitigte das $NaHCO_3$ öfters Arhythmien der Herztätigkeit.

Na_2CO_3 und NaOH ergaben in entsprechend kleineren Dosen ganz dieselbe Wirkung wie das $NaHCO_3$. Von NaOH dürfen nur sehr geringe Konzentrationen (2 — 2,5 mg : 100,0 H_2O) verwendet werden, da bei höheren auf die Verstärkung bald Abnahme der Kontraktionen und Erlahmen der Herztätigkeit folgt.

Chlornatrium. Das Kochsalz besitzt, in mäßigen Konzentrationen der Ringer-Lösung zugefügt, keinen besonderen Einfluß auf das Herz. In hohen Konzentrationen schädigt es das Herz; diese Schädigung wird aber nur durch die Änderung des Wassergehaltes der Gewebe bewirkt.

Weglassen von Bestandteilen der Ringer-Lösung. Läßt man in das isolierte, durch Ringersche Lösung wiederbelebte Herz Ringer-Lösung ohne Kalzium einströmen, so nimmt die Stärke und Frequenz der Herzkontraktionen mehr und mehr ab; schließlich hören die Ventrikel auf, sich zu kontrahieren, während die Vorhöfe noch eine Zeitlang weiter schlagen, bis schließlich das ganze Herz stillsteht. Läßt man nun wieder Ringer-Lösung mit Kalzium einströmen, so erholt sich das Herz und kann wieder zur früheren Höhe der Ausschläge und Frequenz gelangen. Neben dem Wegfall des Kalziums, der an sich die Ringer-Lösung zur Erhaltung der Herztätigkeit unfähig macht, kommt nunmehr auch die abschwächende Wirkung des Kaliums zur Geltung, die beim Fehlen des Kalziums von diesem unbeeinflußt und daher stärker ist. Die Zeit, in der die Abschwächung der Herztätigkeit vor sich geht, ist verschieden; so war in einem Falle (Hund) die Höhe der Kontraktionen schon nach einer Minute von 21 auf 3 mm gesunken; Durchleitung von Ringer-Lösung hob sie wieder auf $22^1/_2$ mm. In einem anderen Versuche (Hund) war nach $4^1/_3$ Minute die Höhe von 22 mm auf 5 mm herabgesunken; auf Injektion von 2 ccm $^1/_{10}$ n $CaCl_2$-Lösung nahmen die Kontraktionen rasch an Größe zu (bis 40 mm), doch ging diese Verstärkung rasch vorüber, indem die Kontraktionsgröße wieder auf die Höhe vor der Injektion sank.

Bei Durchspülung des Herzens mit Ringer-Lösung ohne Kalium nimmt die Kontraktionsgröße bedeutend zu, auch die Frequenz steigt gewöhnlich beträchtlich an. Besonders kräftig und jäh ist die Zusammenziehung der Ventrikel, aber auch die Vorhöfe zeigen eine bedeutende

Verstärkung der Kontraktionen. Dauert die Durchströmung mit K-freier RINGER-Lösung lange an, so kommt es allmählich zu einer Abnahme der Kontraktionen. Zuweilen erscheinen Unregelmäßigkeiten in der Form von verfrühten Systolen der Ventrikel; später antworten die Ventrikel nicht mehr auf jeden Vorhofschlag; schließlich stehen die Kammern still, während die Vorkammern weiter schlagen. — Die Erscheinungen nach Durchströmung mit K-freier RINGER-Lösung entsprechen den bei Erhöhung des Kalziumgehaltes beobachteten; wir haben es beim Fehlen des Kaliums mit einer unkompensierten Kalziumwirkung zu tun.

RINGER-Lösung ohne Chlornatrium bewirkt ein rasches Erlahmen des Herzens wegen der hochgradigen Herabsetzung des Salzgehaltes (wirkt also annähernd wie Aq. dest.). Das Herz wird starr, weißlich, stirbt ab.

Wird aus der RINGER-Lösung das Natriumbikarbonat weggelassen, so nimmt die Stärke der Herztätigkeit allmählich ab; die Frequenz bleibt ungeändert oder nimmt ebenfalls etwas ab.

Es wurden schließlich noch Versuche angestellt, in denen von der RINGER-Lösung zwei oder gar drei Bestandteile fortgelassen wurden.

RINGER-Lösung ohne KCl und $CaCl_2$ (nur NaCl und $NaHCO_3$ enthaltend). Bezüglich der Kombination NaCl + $NaHCO_3$ für das Säugetierherz fand RUSCH[82]), daß das durch reine Kochsalzlösung zum Stillstand gebrachte Herz mit einer alkalischen (0,01 Proz. $NaHCO_3$ enthaltenden) Kochsalzlösung zu regelmäßigem Schlagen gelangte, daß aber die Pulshöhen kleiner waren und viel rascher abfielen als bei Durchströmung mit RINGER-Lösung. Ganz Analoges beobachtete GROSS. Dieser sah die bei Durchströmung mit RINGER-Lösung 10 mm an Höhe messenden Ventrikelkontraktionen nach 1 Minute langer Durchströmung mit einer 0,03 Proz. $NaHCO_3$ enthaltenden 1 % NaCl-Lösung auf 5 mm, nach weiteren 40 Sekunden auf 2 mm sinken, hierauf auf erneute Durchströmung mit RINGER-Lösung die ursprüngliche Höhe wieder erreichen.

RINGER-Lösung ohne KCl und $NaHCO_3$ (nur NaCl und $CaCl_2$ enthaltend) bewirkt Verstärkung der Kontraktionen und Zunahme der Frequenz (unkompensierte Kalziumwirkung). Später tritt Abschwächung der Herztätigkeit ein, die durch Zufuhr von $NaHCO_3$ beseitigt werden kann.

Reine Kochsalzlösung bringt, wie für das Froschherz lange bekannt und von LANGENDORFF auch für das Säugetierherz bestätigt, das Herz zum Stillstand.

RINGER-Lösung, durch welche Kohlensäure geleitet ist, hebt die Tätigkeit des Herzens in kurzer Zeit auf: das Herz steht schon nach 1/2 Minute still und ist für mechanische und elektrische Reize unerregbar.

Über die Wirkung der Kalisalze auf den Kreislauf von Warmblütern hat außer GROSS in neuester Zeit L. BRAUN Untersuchungen angestellt[591]), Er fand folgendes: Injiziert man einem Kaninchen ganz geringe Mengen (0,005—0,01 g) eines Kalisalzes (KNO_3) in die Jugularvene, so findet man als Folge der Injektion eine Blutdrucksteigerung geringen Grades mit oder ohne gleichzeitige Frequenzvermehrung des Herzschlages. Nach Zufuhr etwas größerer Dosen (0,01—0,2 g) wird die Drucksteigerung von einer vorübergehenden Senkung des Druckes abgelöst, der eine zweite Steigerung auf dem Fuße folgt. Eine sehr hohe Dosis (d. h. eine Dosis von einer Höhe, daß eine minimale Mehrgabe bereits eine schwere Schädigung des Herzens, ja sogar definitiven

Druckabfall bewirken kann (ca. 0,04 g)) verändert das Bild wesentlich: Man findet dann eine oft recht beträchtliche Senkung, hierauf eine Drucksteigerung, die bis an 100 mm Hg und darüber betragen kann; Senkung und Steigerung gehen ohne deutliche Frequenzänderung einher. Einer fast letalen Dosis folgt eine tiefe Senkung mit oder ohne darauf folgende geringe Steigerung neben Frequenzabnahme; der Wiederanstieg wird von einer Reihe großer Schwankungen vorbereitet, die Vaguspulsen zu gleichen scheinen. Letale Dosen sind von einem rasch (innerhalb 1 bis mehrerer Sekunden) eintretenden Druckabfalle gefolgt; das Herz stirbt zumeist unter Flimmern ab. — Ist das Herz bloßgelegt, und werden nach der Methode KNOLLS die Bewegungen der vier Herzabteilungen aufgeschrieben, so sieht man, daß den Drucksenkungen eine Blähung des Herzens entspricht; der Grad der Blähung geht dem Grade der Drucksenkung parallel; die Blähung setzt fast immer an allen vier Herzabteilungen zugleich ein. Die starken Blutdrucksenkungen und Blähungen sind immer von bedeutenden Pulsverlangsamungen sowie von Arhythmie, Inkoordination der Herztätigkeit, Antiperistaltik begleitet. Sie sind der Ausdruck einer direkten Herzschädigung, nicht etwa einer Vagusreizung; denn die Pulsverlangsamung etc. tritt genau ebenso ein, wenn die Endigungen des Vagus durch Atropin gelähmt sind.

Die direkte Schädigung des Herzens ergibt sich auch aus Versuchen am HERING-BOCKschen bezw. am LANGENDORFFschen Präparate. Nach diesen Versuchen ist die oben erwähnte primäre (geringe) Steigerung des Blutdruckes auf herzwärts gerichtete Injektionen kleiner Kalisalzmengen auf eine vorübergehende Erhöhung der Herzleistung zurückzuführen; jedenfalls ist aber die die Herzarbeit begünstigende Komponente der Kaliumwirkung als recht unbedeutend anzusehen. Am HERING-BOCKschen Präparate bringen mittlere und größere Kalidosen keine Erhöhung des Blutdruckes hervor. Die beim gewöhnlichen Blutdruckversuch auf mittlere Dosen eintretende sekundäre, bedeutende Blutdrucksteigerung hängt also nicht vom Herzen ab, sondern ist von einer Beeinflussung des Gefäßsystems herzuleiten. Um die beiden Komponenten der Kaliwirkung, die Herzwirkung und die Vasomotorenwirkung, besser auseinander zu halten, hat BRAUN das Kalisalz nicht in die Vena jugularis nach dem Herzen zu injiziert, sondern in die Arteria carotis, und zwar herzwärts, wobei aber angenommen wurde, daß die Kaliumlösung zunächst nicht ins Herz gelange, sondern, durch das vorbeiströmende Aortenblut mitgerissen, den Kreislauf passieren müsse, ehe sie ins Herz einströmt. Kontrollversuche mit konzentrierter Methylenblaulösung zeigten die Richtigkeit dieser Annahme: Injiziert man eine solche Lösung herzwärts in die Karotis, so sieht man die Blaufärbung in der Kruralis eher erscheinen als in den Koronargefäßen; erst nach einigen Sekunden wird das Herz blau und zwar deutlich zuerst der rechte Ventrikel. Bei dieser Versuchsanordnung nun fehlte, weil die injizierte Kaliummenge nunmehr, mit dem zirkulierenden Blute vermischt und entsprechend verdünnt, keine wesentliche Wirkung mehr auf das Herz ausübte, die Blutdrucksenkung vollkommen, während die sekundäre Drucksteigerung, die auf Konstriktion der Gefäße zu beziehen ist, in ungeschwächter Weise zustande kam. Um zu entscheiden, ob die vasomotorische Wirkung zentral oder peripher ausgelöst wird, hat BRAUN eine herzwärts in die Karotis gerichtete Injektion nach Ligatur der Hirnarterien vorgenommen, sodaß die Kalisalzlösung nicht zu dem vasomotorischen Zentrum gelangen konnte. Das Resultat war ganz das gleiche;

es ist also hiernach anzunehmen, daß es sich um eine peripher ausgelöste Vasomotorenwirkung handelt.

Braun hat schließlich die von Böhm gemachte Beobachtung bestätigt, daß man ein durch ein Kalisalz gelähmtes Herz wieder zu beleben vermag (s. auch S. 922). Böhm hatte angegeben, daß zur Restitution der Herztätigkeit zwei Momente wirksam sein müssen: die Verdünnung des Kaligehaltes (Auswaschung des Herzens) und ein auf das Herz ausgeübter mechanischer Reiz. Braun fand, daß am Langendorffschen Präparat die vollständige Wiederherstellung der Herztätigkeit immer gelingt, auch wenn nach Einverleibung größter Dosen (1 g und mehr!) bereits regellose Arhythmie oder selbst mehrere Minuten dauernder Herzstillstand eingetreten ist; nur muß man dafür sorgen, daß die Giftlösung eventuell unter etwas erhöhtem Drucke aus den Koronargefäßen und dem Herzmuskel herausgewaschen wird.

Auf der giftigen Wirkung des Kaliums auf das Herz beruht auch die von verschiedenen Untersuchern (Kronecker und Mc Guire, Heffter, Gothlin) beobachtete Tatsache, daß lackfarben gemachtes Blut gewisser Tiere die Tätigkeit des mit ihm durchströmten isolierten Froschherzens abschwächt bezw. erlöschen macht, während bei Erhaltung der roten Blutkörperchen dasselbe Blut ein ausgezeichnetes Nährmaterial abgibt. Ursache ist, wie Langendorff überzeugend nachgewiesen hat[592, 593]), daß die in den Erythrozyten reichlich enthaltenen Kalisalze bei der Auflösung der Blutscheiben in das Serum übertreten und nunmehr schädlich auf den Herzmuskel einwirken. Dementsprechend wirken Blutarten mit großem Kaligehalt der Erythrozyten stark schädlich auf das durchströmte Säugetierherz (Langendorff) bezw. Froschherz (Brandenburg — s. unten), Blutarten mit schwach kalihaltigen Blutscheiben nur wenig oder nicht schädlich nach der Zytolyse. Auch hier kann man wiederum den Antagonismus der Kalium- und der Kalziumsalze demonstrieren, indem ein geringer Zusatz von $CaCl_2$ die Giftigkeit des zytolytischen Blutes aufhebt bezw. herabmindert.

Zytolytisches Katzenblut vermag die Tätigkeit des isolierten Katzenherzens gut aufrecht zu erhalten; zytolytisches Kaninchenblut bringt dagegen am isolierten Kaninchenherzen unter zunehmender Abschwächung und Verlangsamung der Pulse schon nach wenigen Minuten dauernden Stillstand des Herzens hervor: das Katzenblut enthält 0,112 g, das Kaninchenblut dagegen 1,945 g K_2O in den in 1000 g Blut enthaltenen roten Blutkörperchen (Langendorff).

Brandenburg[594]) untersuchte die Einwirkung von zytolytischem Blut von Katze, Hund, Ziege, Kalb, Schwein, Pferd, Meerschweinchen, Kaninchen und Mensch auf das am Williamsschen Apparat arbeitende Froschherz. (Ein Teil Blut wurde mit drei Teilen Aq. dest. „gelöst“, der Kochsalzgehalt der Lösung auf 0,7 Proz. gebracht, und die Mischung zentrifugiert, um eine stromatafreie Lösung zu erhalten.) Es stellte sich heraus, daß die Giftigkeit der verschiedenen Blutarten ganz dem Kaligehalt ihrer roten Blutkörperchen parallel ging (das „nicht gelöste“ Blut wirkte bei allen Tierarten gut ernährend). Den K_2O-Gehalt der verschiedenen Blutarten zeigt die umstehende Tabelle.

Brandenburg wies noch in besonderen Versuchen nach, daß tatsächlich so kleine Kalimengen, wie sie in dem zytolytischen Blut vom Kaninchen z. B. enthalten sind, das Froschherz schwer schädigen. So sah er auf Zusatz von 0,017 g KCl (= 0,0108 K_2O) zu 100 ccm

Tierart	Gehalt an K_2O*)				
	1000 Gewichtsteile Blut enthalten	1000 Gewichtsteile Blut enthalten in		1000 Gewichtsteile rote Blutkörperchen enthalten	1000 Gewichtsteile Serum enthalten
Katze . . .	0,260	434,0 Körp. 0,112	566,0 Serum 0,148	0,258	0,262
Hund I . .	0,251	407,3 „ 0,118	592,7 „ 0,113	0,289	0,226
Hund II . .	0,258	442,8 „ 0,114	557,2 „ 0,114	0,257	0,259
Ziege . . .	0,396	347,2 „ 0,236	652,8 „ 0,160	0,679	0,246
Stier . . .	0,407	334,3 „ 0,263	665,7 „ 0,174	0,696	0,262
Rind . . .	0,407	325,5 „ 0,235	674,5 „ 0,172	0,722	0,255
Schaf I. . .	0,405	306,3 „ 0,228	693,7 „ 0,177	0,744	9,256
Schaf II . .	0,408	326,2 „ 0,236	680,8 „ 0,172	0,739	0,254
Pferd I . .	2,738	529,7 „ 2,614	470,3 „ 0,124	4,935	0,263
Pferd II . .	1,475	397,7 „ 1,323	602,3 „ 0,152	3,326	0,254
Schwein . .	2,309	435,1 „ 2,157	602,3 „ 0,152	4,957	0,270
Kaninchen . .	2,108	372,1 „ 1,946	627,9 „ 0,162	5,229	0,259
Mensch I . .	2,095	513,1 „ 1,911	487,0 „ 0,184	3,723	0,382
Mensch II .	1,943	346,2 „ 1,702	603,8 „ 0,241	4,294	0,399

zytolytischem Katzenblut (das unschädlich ist) den Herzschlag augenblicklich schwächer werden. Nachdem zytolytisches Kaninchenblut das Froschherz zum Stillstand gebracht hatte, vermochte Zusatz von 0,1 g $CaCl_2$ zu 100 ccm des zytolytischen Blutes das Herz nach kurzer Zeit wieder zu regelmäßigem, kräftigem Schlagen zu veranlassen.

Dem Kalium soll nach CURCI[595]) das Thallium analog wirken. Dasselbe bewirke bei Fröschen Verlangsamung des Herzschlages, schließlich diastolischen Stillstand. Beim Warmblüter erzeuge es enorme Steigerung des arteriellen Druckes, ferner Verlangsamung des Pulses durch Verlängerung der Diastole, schließlich Herzstillstand. Das Thallium gehört nach CURCI weniger in die Gruppe des Bleies, Kupfers und Quecksilbers, als vielmehr in die des Kaliums und Rubidiums, wofür auch die Einwertigkeit des Thalliumoxyduls und verschiedene andere chemische Eigenschaften sprächen.

Die wichtige Rolle, welche die Kalziumsalze für die Tätigkeit des Herzens spielen, ist von RINGER für das Kaltblüterherz, von GROSS für das Warmblüterherz dargetan (s. oben).

HOWELL[330]) sieht in der Wirkung der Ca-Salze Ionenwirkungen. HOWELL gehört zu denjenigen Forschern, nach denen die normalen Herzreize nicht autochthon im Herzen entstehen, sondern durch das Blut geliefert werden (s. „Allgemeiner Teil" S. 684). Seiner Meinung nach sind es die Kalkverbindungen des Blutes, die den Reiz für den Herzschlag darstellen. Sie sollen ihre erregende Wirksamkeit bei normaler Blutzusammensetzung nur am venösen Endteil des Herzens entfalten, von dem die Bewegung des ganzen Organes ihren Ursprung nimmt. Das Chlornatrium habe nur die Aufgabe, die osmotische Spannung aufrecht zu erhalten, das Kalziumsalz liefere den Reiz, das Kaliumsalz sei für die Entwicklung der Diastole von Bedeutnng.

HOWELLS Schüler GREENE[332]) findet, daß ein der Kammer des Schildkrötenherzens entnommener Muskelstreifen weder in RINGER-

*) ABDERHALDEN, Zur quantitativ-vergleichenden Analyse des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 23, S. 521.

Lösung noch in Serum pulsiere, wenn er auch tagelang seine Erregbarkeit bewahre, daß er dagegen zu pulsieren anfange, wenn der „Nährlösung" Ca zugefügt wird.

ALBANESE[307]) hatte angegeben, daß eine geeignete Nährlösung für das Froschherz Gummi enthalten müsse, damit sie der Blutflüssigkeit „isoviskös" sei. Gummi enthält aber immer gewisse Ca- und K-Mengen, und HOWELL gab bereits an, daß die „ernährende" Wirkung der ALBANESEschen NaCl-Na_2CO_3-Gummilösung auf den Gehalt des Gummis an arabinsaurem Kalzium und Kalium zu beziehen sei. LOCKE[331]) hat dann direkt nachgewiesen, daß die ALBANESEsche Nährlösung ihre Wirkung verliert, wenn man ihr den Kalk entzieht (s. „Allgemeiner Teil", S. 737).

LANGENDORFF und HUECK[596]) finden für Froschherzen am geeignetsten eine Lösung, die 0,7 % NaCl, 0,02 % $CaCl_2$, 0,01 % KCl und 0,01 % $NaHCO_3$ enthält. Wenn der $CaCl_2$-Gehalt der RINGER-Lösung von 0,02 auf 0,005 Proz. verringert wird, so werden die Pulse sehr klein; wird das Kalziumsalz ganz fortgelassen, so pausiert der Herzschlag gänzlich. Ist der Gehalt an $CaCl_2$ 0,01 Proz., so kann das Herz eine Zeitlang mit mäßiger Energie pulsieren; erhöht man den Gehalt auf 0,02 Proz., so nehmen die Kontraktionen an Kraft (nicht an Frequenz) zu; durch eine Steigerung auf 0,03 Proz. können die Pulse oft noch mehr gekräftigt werden; damit dürfte aber die Grenze, bis zu der der Kalkgehalt gehen darf, erreicht sein. Vermehrt man ihn weiter, so gerät das Herz in einen „kardiotonischen", sehr an die Digitalinvergiftung erinnernden Zustand. — Kalzium und Kalium sind auch nach LANGENDORFFS Meinung echte Antagonisten; während der Kalk die Systole begünstigt und die Wiederausdehnung erschwert, schwächt das Kalisalz die Systole und begünstigt die diastolische Erschlaffung.

Auf das Säugetierherz hat das Kalzium einen ähnlichen Einfluß wie auf das Kaltblüterherz. Isotonische Kochsalzlösung vermag auch bei alkalischer Reaktion den Herzschlag des isolierten Warmblüterherzens nicht zu unterhalten; eine passend zusammengesetzte RINGER-Lösung leistet dagegen, besonders bei genügender Sauerstoffzufuhr, in dieser Beziehung vortreffliche Dienste. Daß absolut kalkfreies Blut den Herzschlag nicht bestehen lasse, ist zwar nicht direkt bewiesen, aber ungemein wahrscheinlich; kalkarmes Blut muß offenbar genügen; denn das Herz eines mit mäßigen Mengen von Natriumoxalat vergifteten Tieres, dessen Blut durch Ausfällung eines Teiles der Kalksalze ungerinnbar gemacht ist, vermag noch zu schlagen. Anderseits läßt sich zeigen, daß das mit verdünntem Katzenblut gespeiste Herz der Katze (1 Teil Blut zu 2 Teilen 0,8 % NaCl-Lösung) weit energischere Kontraktionen auszuführen beginnt, wenn dem Blute kleine Mengen von $CaCl_2$ zugefügt werden. LANGENDORFF empfiehlt daher, die Verdünnung des defibrinierten Blutes anstatt mit isotonischer NaCl-Lösung mit RINGER-Lösung vorzunehmen. Es frägt sich nun, ob die Hinzufügung von $CaCl_2$ zum unverdünnten Blute die Energie des kräftig schlagenden Herzens noch zu erhöhen vermag. Dies ist tatsächlich der Fall. Wurde ein Katzenherz abwechselnd mit defibriniertem Blut und dann mit Blut mit $CaCl_2$-Zusatz (3 ccm 1 % $CaCl_2$: 150 ccm defibrinierten Katzenblutes) gespeist, so erfolgte regelmäßig eine erhebliche Zunahme der Kontraktionsstärke bei der Speisung mit Kalkblut. Nun wird aber das Blut durch das Defibrinieren kalkärmer als das normale. LANGENDORFF und HUECK[596]) haben daher noch Versuche am lebenden Tiere angestellt, bei welchen Versuchen der Blutdruck registriert, und $CaCl_2$ in die Venen injiziert wurde.

Bei einer kuraresierten Katze rief langsame Einspritzung von 5 ccm einer 2% $CaCl_2$-Lösung in die Jugularvene eine bedeutende Steigerung des arteriellen Mitteldruckes hervor. Derselbe, 134 mm Hg betragend, stieg anfangs auf 184 mm Hg, sank dann auf etwa 165 mm, um auf dieser Höhe nahezu konstant zu bleiben. Eine zweite, gleich große Dosis $CaCl_2$ hob den Druck auf 190 mm Hg; dann sank derselbe auf 184 mm und verharrte auf dieser Höhe. In einem zweiten Versuch wurde der Blutdruck mittels des HÜRTHLEschen Tonographen registriert: Die Pulsausschläge zeigten sich auf intravenöse Injektion von 0,1 Chlorkalzium erheblich gesteigert. Damit ist auch für das im lebenden Tiere verharrende, mit normalem Blut gespeiste Herz bewiesen, daß Vermehrung des Kalkgehaltes des Blutes die Leistungsfähigkeit des Herzens steigert. Die Herzenergie wächst, aber auch die Frequenz der Herzschläge zeigt in den Blutdruckversuchen eine Steigerung. Dieselbe dürfte aber sekundär, durch die Steigerung des Blutdruckes (bei gelähmten Vagis) bedingt sein; am isolierten Froschherzen zeigt sich, wie oben bemerkt, keine Frequenzvermehrung.

Die günstige Wirkung der Kalksalze auf das Herz legt nach LANGENDORFF den Gedanken nahe, dieselben therapeutisch zu benutzen. (Schon RINGER hat auf Grund seiner Froschherzversuche hierauf hingewiesen.) „Die Erfolge am Warmblüterherzen lassen es als sicher erscheinen, daß man auch beim Menschen bei Salzwasserinfusion weit besser als durch gewöhnliche oder alkalische Kochsalzlösungen die gesunkene Herzenergie durch kalkhaltige Flüssigkeiten, am besten durch ein den RINGERschen Vorschriften entsprechendes Salzgemenge, beleben könnte.“

2. Herzlähmung bewirkende Pharmaka.

Von den „Herzgiften“ sollen hier zunächst die der anorganischen Reihe angehörigen besprochen werden, und zwar zunächst die Metalloide, dann die Schwermetalle (die Alkalien und alkalischen Erden, insbesondere das Herzgift Kalium, sind im vorhergehenden Abschnitte behandelt worden); dann sollen die Körper der Fettreihe, dann die der aromatischen Reihe in ihren Wirkungen auf das Herz geschildert werden. Die digitalisartigen Körper, die ja in großen Dosen sämtlich Herzgifte, und zwar Herzmuskelgifte sind, werden in einem besonderen Abschnitt behandelt. Die Alkaloide, die vor allem Wirkungen auf die extrakardialen Nerven entfalten, in größeren Dosen aber z. T. auch direkt lähmend auf das Herz wirken, werden größtenteils unter den Herznervengiften besprochen werden.

Arsen. Die akuteste Form der Arsenvergiftung, bei der mit einem Male große Mengen von Arsenik in den Kreislauf gelangen, verläuft, abweichend von der gewöhnlichen, „gastrointestinalen“ Form, hauptsächlich unter Erscheinungen der Lähmung des Zentralnervensystems und des Herzens als „paralytische“ Form. Die letztere (beim Menschen übrigens seltene) Erkrankungsform beginnt wohl auch mit Übelkeit und Erbrechen; doch können diese Zeichen ganz fehlen. Das Wesentliche ist große Schwäche, elender Puls, Temperaturabnahme; die Besinnlichkeit nimmt bald ab; Delirien, Ohnmachten, nach und nach Koma stellt sich ein, bis schließlich ohne jedes besondere Zeichen der Tod eintritt*). Der Verlauf ist rasch: in einigen wenigen (bis 10) Stunden erfolgt der Tod.

*) Vgl. KUNKEL, Handbuch der Toxikologie, S. 257.

Das Arsen verursacht, in größeren Mengen in den Kreislauf eingeführt, einerseits Gefäßlähmung (s. das nächste Kapitel), anderseits Herzlähmung. Die letztere ist namentlich am Froschherz konstatiert.

Sklarek[597]) beobachtete nach subkutaner Injektion von arseniger Säure bezw. von arsenigsauren Salzen am freigelegten Froschherzen Abnahme der Pulsfrequenz und der Größe der Systolen bis zum diastolischen Stillstand*). Da er nach diesem durch Anwendung mechanischer und elektrischer Reize zwar an der gereizten Stelle eine zirkumskripte Zusammenziehung erzielte, aber nicht eine Revolution des ganzen Herzens, so schloß er auf eine durch Arsen bewirkte Abnahme der Leistungsfähigkeit der motorischen Ganglien.

Lesser[598]) gab Fröschen arsenigsaures Natrium subkutan und intravenös und legte ferner das Herz in $2^1/_2$ % Arseniklösung ein. Auch er erhielt nach dem Stillstand auf Reize Kontraktion nur an der von dem Reiz unmittelbar betroffenen Stelle. Zuweilen erhielt er allerdings gar keine Kontraktion; — trotzdem betont er, daß die Herzmuskulatur durch Arsen nicht gelähmt werde. (?)

Kunze[599]) stellte ebenfalls Abnahme der Leistungsfähigkeit des Froschherzens fest, sowohl nach Isolierung und Einlegung des Herzens in Arsenlösung, wie nach subkutaner und intravenöser Injektion. Er unterscheidet nicht zwischen Muskel- und Ganglienlähmung; er faßt die Abnahme der Energie als eine Folge der Stoffwechselwirkung des Arsens (Oxydationshemmung) auf.

An Säugetieren tritt die Herzlähmung nur bei plötzlicher Aufnahme größerer Arsenikmengen in das Blut in die Erscheinung**). Aber selbst bei sehr weit vorgeschrittener Vergiftung und bei sehr niederem Blutdruck arbeitet nach Böhm und Unterberger[600]) das Herz noch soweit kräftig, daß es bei Aortenkompression eine ganz ansehnliche Druckhöhe zu unterhalten vermag. Die Abschwächung der Herzkraft durch das Arsen wurde durch folgende Tatsachen wahrscheinlich gemacht: Läßt man in die Gefäße eines Tieres, dessen Gefäßnervenzentrum durch Halsmarkdurchschneidung außer Tätigkeit gesetzt ist, die Blutmasse eines anderen gesunden Tieres durch Verbindung einer Arterie des letzteren mit einer Vene des ersteren überströmen, so hebt sich, wie Schiff zuerst gezeigt hat, der Blutdruck des ersten Tieres bis zum normalen Niveau. Die bedeutend vermehrte Blutmasse ist somit imstande, das Herz zu vermehrter Tätigkeit anzuspornen — ebenso wie die Kompression der Bauchaorta oder die Reizung der Gefäßnerven. Wurden nun solche Transfusionsversuche an arsenvergifteten Katzen gemacht (0,03 Arsenik intravenös), so war die Transfusion ohne jeden Einfluß auf den stark gesunkenen Blutdruck, ebenso wie auch die elektrische Reizung des Halsmarkes keine Drucksteigerung zu erzielen vermochte. Dasselbe Resultat wurde erhalten, wenn ein Tier ohne Halsmarkdurchschneidung mit arseniger Säure vergiftet wurde. In einem solchen Versuch sank z. B. der Druck nach Injektion von 0,036 g arseniger Säure von 161 mm Hg auf 63 mm, und die Transfusion der gesamten Blutmenge eines anderen gesunden Tieres brachte nur eine rasch vorübergehende Druckzunahme von 7 mm Hg hervor.

Löwi[601]) hat exakte quantitative Versuche über die Wirkung des arsenigsauren Natriums auf das Froschherz ausgeführt. Die Versuche

*) Vgl. Löwi, Zur quantitativen Wirkung von Blausäure, Arsen und Phosphor auf das isolierte Froschherz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd 38, S. 132.

**) Vgl. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. IV. Aufl., S. 407.

wurden am Williamsschen Apparat angestellt; das arsenigsaure Natrium wurde in wenig Wasser gelöst und der Nährlösung (Kochsalz-Gummilösung oder Kochsalz-Blutmischung) zugesetzt.

0,00002 Proz. arsenigsaures Natrium enthaltende Flüssigkeit war ohne Einfluß auf die Herztätigkeit.

0,0001 Proz. führte allmählich zu starker diastolischer Erschlaffung und zu gleichzeitiger Abnahme der Größe des Pulsvolumens infolge Abschwächung der Systolen; nach Stunden nahm auch die Frequenz ab. Das Herz schlug noch nach 5 Stunden.

0,0005 Proz. führte unter analogen Erscheinungen nach 1$^3/_4$ Stunden zum diastolischen Stillstand. Hierbei beantwortete das Herz Reize aller Art mit rhythmischen Kontraktionen. Die Erregbarkeit erlosch schließlich, und zwar für elektrische Reize eher als für mechanische Reize.

0,002 Proz. führte nach 50 Minuten zum diastolischen Stillstand. Die diastolische Erschlaffung nach der Zufuhr des Giftes war oft so plötzlich und ausgiebig, daß der um den Venensinus gelegte Faden nicht mehr hielt und das Herz durchließ. Öfters „platzte" auch das Herz an einer anderen Stelle. Unmittelbar nach eingetretenem Stillstand konnte das Herz noch durch elektrische und mechanische Reize zur Kontraktion gebracht werden.

0,02 Proz. führte in etwas mehr als einer halben Stunde zum diastolischen Stillstand. Das Herz antwortete in diesem Zustand auf keinen Reiz mehr. Das Arsen führt also in der Konzentration von 0,02 Proz. zu direkter Herzmuskellähmung.

Phosphor. In besonders schweren, rasch verlaufenden Fällen von Phosphorvergiftung bildet sich binnen kurzem große Herzschwäche aus, die zur Todesursache werden kann. Die herzschädigende Wirkung des Phosphors ist auch experimentell von mehreren Forschern nachgewiesen worden. (Über Herzverfettung durch Phosphor und deren Bedeutung s. oben, S. 908 ff.)

H. Meyer[602]) hat die herzlähmende Wirkung des Phosphors an Fröschen studiert. Frösche gehen nach subkutaner Injektion von Phosphor-Öl-Lösung oder Phosphor-Emulsion erst nach längerer Zeit (24 Stunden und später) zugrunde. Auch nach riesigen Dosen (0,1—0,2 g Phosphor) sterben die Tiere erst nach Verlauf mehrerer Stunden. Muskeln und Nerven erscheinen unmittelbar nach dem Tode normal reizbar; das Herz ist prall gefüllt, steht in Diastole still, antwortet meistens auf eine kräftige Berührung noch mit einer Kontraktion. Öffnet man den Thorax an anscheinend noch ganz munteren Fröschen, so findet man, wenn der Zeitpunkt richtig gewählt ist, das Herz nur sehr schwach und unregelmäßig pulsierend oder auch bereits diastolisch stillstehend. Der Phosphor hebt also bei Fröschen zunächst die Herztätigkeit auf, ohne daß vorläufig die willkürlichen oder reflektorischen Bewegungen eine Beeinträchtigung erfahren; erst lange nach Beginn des Herzstillstandes tritt, als Folge der Zirkulationshemmung, allgemeine Paralyse ein. Aus dem Umstande, daß, wenn die selbständigen Pulsationen des Froschherzens bereits aufgehört haben, das Herz immer noch längere Zeit reizbar bleibt, indem es durch eine einmalige Reizung zu einer Einzelzuckung, durch dauernde chemische Muskelreize (Physostigmin, Kampfer) zu mehr oder minder anhaltender Tätigkeit gebracht werden kann, ist nach H. Meyer zu schließen, daß durch den Phosphor zunächst die motorischen Zentren im Froschherzen

gelähmt werden, während erst einige Zeit später die Ventrikelmuskulatur ihre Reizbarkeit verliert.

H. MEYER hat weiterhin Versuche am isolierten Froschherzen (mittels des WILLIAMSschen Apparates) ausgeführt, bei denen das Herz in eine Phosphoremulsion eintauchte. Dabei wurden die Pulse sehr klein, unregelmäßig, aussetzend, und nach einer bis mehreren Stunden trat Lähmung des Herzmuskels ein, wobei das Herz auch nicht mehr durch künstlich zugeführte Reize erregt werden konnte.

In Versuchen an Kaninchen beobachtete H. MEYER, daß durch den Phosphor der mittlere Blutdruck langsam, aber stetig herabgesetzt wird, bis er endlich infolge eingetretenen Herzstillstandes bis zur Abszisse sinkt.

Versuchsbeispiel. Großes Kaninchen erhielt abends 7 Uhr 0,03 Phosphor in Emulsion durch die Schlundsonde in den Magen. Nächsten Tag 4 Uhr noch anscheinend ganz munter. Kymographionversuch; Blutdruck 80—84 mm Hg, Puls 216—228 in 1 Minute. Die Operationswunde wird verschlossen, das Tier in den Käfig zurückgebracht. Am 2. Tage, vormittags 10 Uhr, erscheint das Tier etwas träge, die Atmung vertieft. Blutdruck 56—68 mm Hg, Puls 216 in 1 Minute. Auf $^1/_2$ Minute lange Erstickung steigt der Druck bis 120 mm Hg an. Das Tier wird wieder in den Käfig zurückgebracht. Nachmittags 3 Uhr ist es sehr träge; Blutdruckversuch:

Zeit	Mitteldruck	Bemerkungen
3^{00}	60—64 mm Hg	Pulse klein, unregelmäßig, 204—300 in 1 Minute.
3^{02}	60, 110, 130, 80, 60, 50 mm Hg	Puls kaum sichtbar, nicht mehr zu zählen. Krampfhafte Bewegungen, Atemstockung; künstliche Atmung.
3^{10}	50—36 mm Hg	
3^{20}	42, 36, 20, 0 mm Hg	Puls = 0; der Druck fällt rapide bis zur Abszisse; Tod.

Bei einem Versuch mit direkter Einführung von Phosphoremulsion in das Gefäßsystem sah H. MEYER nach $1^1/_4$ Stunde den bis dahin normal hohen Druck innerhalb kurzer Zeit stark abfallen; die Pulse wurden sehr klein und schwach, nicht zählbar. Der Blutdruck sank rapid auf Null herab; Herzstillstand trat ein. Der Herzmuskel war auch durch die stärksten Ströme nicht erregbar (die übrigen Muskeln reagierten gut). Verfettungen waren noch nirgends vorhanden.

Der Versuch beweist die direkte herzlähmende Wirkung des Phosphors auch beim Warmblüter. Eine Lähmung des vasomotorischen Zentrums, wie dieselbe bei Arsen so ausgeprägt zu beobachten ist, will H. MEYER dem Phosphor nicht zusprechen, da auf Erstickungsreiz prompte Blutdrucksteigerung erfolge. (Vergl. dagegen HASENFELD und FENYVESSY sowie PAL — s. oben, S. 910, die bei der typischen, langsam verlaufenden Phosphorvergiftung vasomotorische Lähmung vor der Herzlähmung eintreten sahen.)

HAUSER[603]) durchströmte am WILLIAMSschen Apparate Froschherzen mit Blut, das über Phosphorstücke geleitet war (das Blut roch stark nach Phosphor und leuchtete im Dunkeln). Es trat bereits nach wenigen Minuten eine sehr bedeutende Herabsetzung des Pulsvolumens ein, die in kürzester Frist zu Stillstand des Herzens in Diastole überleitete. Wurde nach Eintritt des Stillstandes dem Herzen wieder nor-

males Blut zugeführt, so erholte sich das Herz gleichwohl nur unvollkommen oder gar nicht.

Ähnliche Resultate wie HAUSER erhielt LÖWI[601]. Auch er benutzte Blut-Kochsalz-Lösung, die über Phosphorstücke geleitet war. Er erhielt ebenfalls Stillstand in Diastole (allerdings erst nach $1^1/_2$ Stunden). Der Herzmuskel reagierte auf keinen Reiz mehr; Auswaschung mit frischer Lösung war erfolglos.

Antimon. Das Antimon wirkt nach SOLOWEITSCHYK[605]) lähmend auf die „exzitomotorischen Ganglien des Froschherzens". Auf subkutane Injektion von 0,02 g Sb_2O_3 in Form von weinsaurem Antimonoxydnatrium (das Eiweiß nicht fällt und nicht reizend wirkt) zeigt sich nach einer Stunde Abschwächung der Systolen, Unregelmäßigkeit des Herzschlages und schließlich (nach $1^1/_2$ Stunden) Herzstillstand in Diastole. Auf Aufträufelung einer 1 $^0/_{00}$ Lösung von Helleborein beginnt fast unmittelbar der Ventrikel sich wieder zu kontrahieren: es entwickelt sich das bekannte Bild der Digitalinwirkung, und nach kurzer Zeit bleibt der Ventrikel in Systole stehen. Es handelt sich also beim Antimon nicht um Herzmuskellähmung, sondern um Lähmung der exzitomotorischen Apparate.

Selen nnd Tellur wirken nach CZAPEK und WEIL[606]) nur beim Kaltblüter deutlich auf das Herz, während beim Warmblüter die Wirkung auf das Gefäßsystem überwiegt (s. Kap. VIII). Bei einem Frosche, dem man das Herz bloßgelegt hat, bemerkt man bereits 2—3 Minuten nach Injektion von selenigsaurem Natrium (tödliche Dosis für den Frosch, wie beim arsenigsaurem Natrium, = $^1/_2$ mg) Schwächerwerden der Ventrikelkontraktionen. Der Inhalt des Ventrikels wird nicht mehr vollständig entleert, das Blut staut sich in den Vorhöfen an; schließlich ist das ganze Herz passiv dilatiert. Die Herzaktion wird immer schwächer, setzt auch wohl zeitweise aus und erreicht nach einer Periode unregelmäßiger Tätigkeit schließlich ihr Ende. Atropin ändert an den Erscheinungen nichts. Digitalin und Physostigmin sind imstande, bis zu einem gewissen Grade eine gegenteilige Einwirkung auf das mit selenigsaurem Natrium vergiftete Froschherz auszuüben. Aus dem Einfluß des Digitalins ist zu folgern, daß das Selen nicht auf den Herzmuskel wirkt; es wirkt vielmehr auf „jene Apparate lähmend, von welchen der Herzmuskel Anregung zu rhythmischer Tätigkeit empfängt".

Tellur wirkt dem Selen gleich, nur langsamer und schwächer. 2 mg tellurigsaures Natron töten einen Frosch in 48 Stunden, 4 mg in 8 Stunden (das tellursaure Natrium wirkt ert zu 0,01 g tödlich). Der Herzstillstand erfolgt erst spät. Frequenz und Rhythmus der Herzschläge ändern sich nicht; dagegen erfährt die Kraft der Systolen eine Verminderung; schließlich bleibt das Herz mäßig weit und schlaff stehen. Die Abnahme der Herzaktion tritt bereits in einem Zeitpunkt ein, wo die Reflexe des Tieres noch normal sind; der völlige Herzstillstand aber erfolgt erst am völlig gelähmten Tier. Der Herzmuskel selbst ist noch mechanisch und elektrisch erregbar.

Die Schwermetalle. Bei der akuten experimentellen Vergiftung von Tieren mit Schwermetallsalzen findet man regelmäßig eine mehr oder minder schwere Schädigung des Herzens und des Kreislaufes. Solche akute Vergiftungen müssen durch subkutane oder noch besser durch intravenöse Injektion bewerkstelligt werden, da die meisten Schwermetalle

vom Magendarmkanal aus nur schwer oder gar nicht resorbiert werden. Zur subkutanen oder intravenösen Injektion dürfen nicht die gewöhnlichen Salze der Schwermetalle mit anorganischen oder organischen Säuren benutzt werden, weil diese Salze ätzen. Es müssen vielmehr Verbindungen zur Anwendung kommen, die weder Eiweiß fällen noch auch selbst durch Kohlensäure oder Eiweiß gefällt werden. Man hat sich bei den verschiedenen Metallen verschiedener Verbindungen bedient, die diesen Anforderungen genügen: so hat man pflanzensaure Natron-Doppelsalze benutzt, oder Albuminatverbindungen der Metalle, oder Verbindungen mit Amidosäuren (Glykokoll-Quecksilberoxyd), oder auch organische Metallverbindungen (essigsaures Bleitriäthyl — Harnack). Eine deutlich ausgesprochene Wirkung auf das Herz entfalten die Schwermetalle nur am Kaltblüter (Frosch), weil man Fröschen relativ sehr viel größere Giftmengen zuführen kann als Warmblütern. Es tritt Abschwächung der Systolen und schließlich Stillstand des Herzens in Diastole ein. Der Ventrikel ist zuweilen anfangs noch durch künstliche Reize zur Kontraktion zu bringen, bald aber nicht mehr: es wird also der Herzmuskel gelähmt. Am giftigsten scheint das Quecksilber zu sein. Dieses erweist sich auch für das Warmblüterherz schädlich. Meist aber tritt am Warmblüter die Herzwirkung ganz zurück hinter der Gefäßwirkung. Bei dieser handelt es sich teils um Lähmung des vasomotorischen Zentrums, teils um Lähmung der Gefäßperipherie, und zwar insbesondere des Splanchnicusgebietes (dementsprechend findet man bei der Sektion hochgradige Überfüllung der Unterleibsgefäße, häufig mit Blutaustritten in Darmschleimhaut und Serosen). Daß übrigens auch beim Warmblüter das Herz nicht intakt bleibt, geht daraus hervor, daß bei subchronischer oder chronischer Vergiftung mit verschiedenen Schwermetallen Degenerationen des Herzfleisches (parenchymatöse Trübung, Verfettung) zu beobachten sind. — Über die einzelnen Schwermetalle wird in dem Kapitel „Gefäßsystem“ Näheres mitgeteilt werden.

Blausäure. Über die Einwirkung der Blausäure auf das isolierte, am Williamsschen Apparat arbeitende Froschherz hat Löwi[601]) Untersuchungen angestellt.

0,000135 CNH auf 100 ccm Kochsalzgummilösung setzt die Pulsfrequenz und ebenso auch das Pulsvolumen herab, wobei die diastolische Erschlaffung des Herzens zunimmt, während gleichzeitig die Systole unvollkommen wird. Immerhin schlägt das Herz 4 Stunden nach der Vergiftung noch regelmäßig; nach 16 Stunden antwortet es noch auf mechanische und faradische Reize mit kräftigen Einzelzuckungen.

0,00025 CNH : 100 cm Nährlösung setzt die Höhe der Systolen rapid herab, weniger schnell die Pulsfrequenz. Die starke diastolische Entfaltung der Vorhöfe und des Ventrikels tritt sofort nach Einführung des Giftes auf. Nach $^1/_2$ Stunde steht bereits das Herz prall gefüllt in Diastole still. Durchspülung mit giftfreier Nährlösung bringt Erholung hervor, ohne jedoch das Pulsvolumen auf die frühere Größe zu bringen.

0,001 CNH : 100 ccm Nährlösung wirkt in derselben Weise; der diastolische Stillstand tritt aber bereits nach 20 Minuten ein, und die Pulsfrequenz sinkt von Anfang an rapide. Durchspülung mit Normalnährlösung führt zu unvollkommener Erholung.

0,02 CNH : 100 ccm Nährlölung führt nach 12 Minuten zu diastolischem Stillstand.

Atropin vermag den Herzstillstand durch CNH nicht zu beseitigen; es handelt sich also nicht etwa um Erregung der Hemmungsapparate. Anderseits vermögen elektrische und mechanische Reize Einzelkontraktionen an dem stillstehenden Ventrikel herbeizuführen: es handelt sich also bei der Blausäurewirkung um Lähmung der exzitomotorischen Apparate, nicht des Herzmuskels.

Nach HEDBOM[611]) besteht ein gewisser Antagonismus zwischen Antiarin und Blausäure in ihren Beziehungen zum Froschherzen. — Es wurde entweder das Herz anfangs durch das Antiarin zum Stillstand gebracht und nachher durch Blausäure wieder in Bewegung gesetzt, oder in entgegengesetzter Folge zuerst die Blausäure und dann das Antiarin appliziert. Die Blausäure wurde in Form einer 3 % frischen Lösung subkutan injiziert, oder es wurden einige Tropfen dieser 3 % Lösung mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, und diese Mischung tropfenweise auf das Herz appliziert. Ein durch eine kleine bezw. mäßige Gabe Antiarin (0,004—0,01 mg) in systolischen Stillstand versetztes Temporariaherz kann durch direktes Aufträufeln einer schwachen Blausäurelösung wieder zum Schlagen gebracht werden. Ist aber die Antiarindose zu groß gewesen (0,1 mg), so ist die Applikation von Blausäure ohne Erfolg. Ein durch Blausäure in diastolischen Stillstand versetztes oder mit stark diastolischer Neigung schlagendes Froschherz kann durch den Einfluß geeigneter Antiaringaben (0,004—0,05 mg für Temporarien, 0,1—0,2 mg für Esculenten) wieder zu rhythmischem Schlagen bezw. zu kräftigen Systolen gebracht werden. Auch wenn das Herz schon eine Weile in Diastole stillgestanden hat, kann es nachher durch das Antiarin zu einer lange andauernden Tätigkeit stimuliert werden. Dabei ist aber immer eine diastolische Tendenz vorhanden, und im Gegensatz zur normalen Antiarinwirkung erschlafft das Herz meist sehr schnell, fast momentan nach jeder Systole. „Die Blausäure hat offenbar die Empfindlichkeit des Froschherzens gegen das Antiarin in bedeutendem Maße herabgesetzt. Da der Antiarinstillstand wohl davon abhängt, daß die Herzkammer die Fähigkeit, diastolisch zu erschlaffen, eingebüßt hat, so ist es begreiflich, daß ein Erschlaffung erzeugendes Gift wie die Blausäure das Herz wieder in Bewegung bringen kann. Da das Antiarin das durch Blausäure gelähmte Herz wieder zum Schlagen bringt, so ist anzunehmen, daß die beiden Gifte verschiedene Angriffspunkte haben, indem die Blausäure nervös-motorische Gebilde lähmt, während das Antiarin die Muskulatur direkt beeinflußt."

Kohlensäure. RINGER[612]) fand, daß Salzlösungen, die aus der Luft Kohlensäure absorbiert haben oder künstlich mit CO_2 versetzt worden sind, den Herzschlag nicht zu unterhalten vermögen; war nach dem so herbeigeführten Stillstand die Erregbarkeit der Muskulatur geschwunden, so konnte auch eine Flüssigkeit, die CO_2 bindende Stoffe enthielt, keine Erholung mehr herbeiführen; wohl aber trat eine solche auf, wenn die Erregbarkeit noch nicht vollständig vernichtet war. Ebenso fanden auch KRONECKER und MC GUIRE[301]) sowie SALTET[302]), daß kohlensäurehaltiges Blut die Tätigkeit des Froschherzens herabsetze. STRAUB[613]) ließ auf ein in einer feuchten Kammer befindliches Froschherz, das seine Tätigkeit nach der Suspensionsmethode aufschrieb, Kohlensäure einwirken. Die Wirkung der Kohlensäure war eine „negativ-inotrope" und „negativ-chronotrope" (s. „Allgemeiner Teil", S. 719): die Kontraktionen wurden verlangsamt und abgeschwächt. Bei länger andauernder Wirkung trat

allmählich völliger Stillstand des Herzens ein. Nach Entfernung der Kohlensäure erfolgte allmählich wieder Erholung; dabei zeigte der Ventrikel anfangs zuweilen gruppenförmige, von Pausen unterbrochene Kontraktionen, wobei jede Gruppe das Phänomen der BOWDITCHschen Treppe aufwies; der Ventrikel schlug häufig auch im halben Rhythmus der Vorhöfe. Bei der Einwirkung schwächerer CO_2-Dosen zeigte sich im Anfang Steigerung der Erregbarkeit, indem der Normalschwellenreiz früher wirksam wurde. Diese positiv-bathmotrope Wirkung ging im weiteren Verlauf der Vergiftung in eine negativ-bathmotrope über.

Die Giftigkeit der Kohlensäure für das isolierte Warmblüterherz hat GROSS dargetan[590]). Bei Injektion von geringe Mengen CO_2 enthaltender RINGER-Lösung trat stets Verlangsamung und Abschwächung der Herztätigkeit ein; auf größere CO_2-Mengen erfolgte — nach einem kurzen Stadium der Abschwächung und Verlangsamung – Herzstillstand und Unerregbarkeit des Herzmuskels auch für künstliche Reize.

Chloroform und verwandte Stoffe. Die Wirkung des Chloroforms und Äthers auf das Froschherz hat zuerst CLEMENS[614]) untersucht. Er setzte das ausgeschnittene Herz der Einwirkung von Chloroform- und Ätherdämpfen aus und sah darauf einen Stillstand desselben eintreten, der wieder aufhörte, wenn die Dämpfe entfernt wurden. Man kann nach SCHMIEDEBERG*) diese Wirkung in vollkommenerer Weise beobachten, wenn man das bloßgelegte Herz eines Frosches mit einer physiologischen Kochsalzlösung umspült, welche eine Spur von Chloroform gelöst enthält. Es tritt diastolischer Herzstillstand ein, der einige Minuten nach dem Fortspülen der $CHCl_3$-haltigen Flüssigkeit aufhört, und bald schlägt das Herz wieder wie ein normales. „Es handelt sich dabei um eine vorübergehende Lähmung derjenigen Herznerven, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, also um eine wahre Herznarkose." SCHMIEDEBERG schreibt weiter:

„Die Wirkungen des Chloroforms auf das Herz sind es, welche an Menschen und Tieren oft ganz plötzlich den Tod herbeiführen. Einen solchen Herzstillstand beobachtet man zuweilen an Hunden, wenn diese Tiere beim Chloroformieren sehr ungeberdig sind, heftige Bewegungen machen, mit lauter Stimme bellen und forcierte Atembewegungen ausführen, und wenn man in solchen Fällen, um den Eintritt der Narkose zu beschleunigen, konzentrierte Chloroformdämpfe einatmen läßt. Ähnliche Erscheinungen kommen auch beim Menschen vor. Sind in diesen Fällen die eingeatmeten $CHCl_3$-Dämpfe sehr konzentriert, so gelangen mit einem Male große Mengen der Substanz in das Lungenblut und von da in das linke Herz. Das letztere stellt infolgedessen zuweilen seine Tätigkeit plötzlich ein, bevor das Anästhetikum weiter befördert worden ist und einen höheren Grad der Narkose hervorgebracht hat. Steht das Herz einmal still, so vermag künstliche Respiration allein die Asphyxie nicht zu beseitigen, weil wegen der mangelnden Zirkulation das Chloroform aus dem Herzen nicht fortgeschafft, die causa nocens also nicht beseitigt werden kann. Ein längere Zeit fortgesetzter, rhythmisch ausgeübter Druck auf den Brustkorb, durch welchen eine abwechselnde Entleerung und Füllung des Herzens herbeigeführt wird, ist das wirksamste Mittel zur Wiederbelebung. Es muß beim Chloroformieren von vornherein darauf geachtet werden, daß ge-

*) Vgl. SCHMIEDEBERG, Grundriß der Pharmakologie. IV. Aufl., S. 30.

nügend mit Luft verdünnte Dämpfe eingeatmet werden, damit das Chloroform in kleinen Mengen das Herz passiert und Zeit findet, sich im Organismus gleichmäßig zu verbreiten. — Aber auch bei der gewöhnlichen Art der Einatmung kann bei Menchen der Tod durch primären Stillstand des Herzens eintreten, wenn die Muskulatur des letzteren durch Verfettung, Dilatation oder andere Veränderungen geschwächt ist. Längere Chloroformierung verursacht auch direkt eine fettige Entartung innerer Organe, namentlich der Leber und des Herzens" (vgl. oben S. 914).

Von der bekannten „Hyderabad-Chloroform-Kommission" war der — irrige — Satz aufgestellt worden, daß der Tod bei Chloroforminhalation niemals durch Herzstillstand, sondern stets durch Atemstillstand erfolge. In 430 Versuchen an Hunden und Affen wurde gefunden, daß der Herzschlag die Respiration um 2 bis 6—12 Minuten überdauere. Künstliche Respiration wirkte stets lebensrettend, wenn sie innerhalb $^1/_2$ Minute nach dem Sistieren der natürlichen vorgenommen wurde, nach einer ganzen Minute dagegen nicht mehr. (CUSHNY[620]) belebte Kaninchen noch nach 3 Minuten, BÖHM[587]) mit seiner Methode noch nach viel längerer Zeit.) Gegen die Angaben der Hyderabadkommission ist eine Flut von Widerspruch erfolgt*), der im wesentlichen besagt, daß unter gewissen Bedingungen und in manchen Einzelfällen durch das Chloroform primärer Herztod gesetzt wird. Das wird von der Mehrzahl der Chirurgen als das Ergebnis sorgfältiger Beobachtung bei zahlreichen Unglücksfällen am Menschen angegeben. Dem entspricht auch das Resultat experimenteller Untersuchungen zahlreicher Forscher**).

SCHEINESSON[615]) hat schon 1868 den Einfluß der durch das Chloroform bedingten Herzläsion auf das von ihm beobachtete Sinken des Blutdruckes festgestellt. Er schaltete nämlich den Einfluß der Gefäßdilatation durch Abklemmen der Aorta abdominalis und Arteria coeliaca aus. Es erfolgte dann doch in der Chloroformnarkose ein Absinken des Druckes auf 28 Proz. des anfänglichen Wertes. Wenn der Blutdruck durch Vasomotorenlähmung (Halsmarkdurchschneidung) stark gesunken war, sank er in der Narkose noch tiefer (von 70 auf 34 mm Hg). Dieses Sinken fand auch statt, wenn außer dem Halsmark noch Vagus und Sympathicus durchschnitten waren (der Druck sank dann von 80 auf 50 mm bezw. von 20 auf 11 mm). In diesem Falle war das Herz völlig isoliert; das Sinken des Druckes war also der Ausdruck der direkten Läsion des Herzens, nicht einer reflektorischen Reizung der Hemmungsnerven, welche ja durchschnitten waren, oder einer direkten Erregung ihres Zentrums. Eine Reizung des Vagusstammes konnte auch nicht schuld sein, weil gerade bei Vagusdurchschneidung die sonst in der Chloroformnarkose gewöhnlich beobachtete Verlangsamung des Herzschlages in der Regel ausbleibt oder nur ganz unbedeutend ist. Ob die Herzganglien oder die Herzmuskulatur geschädigt sei, läßt SCHEINESSON in suspenso.

Die Anschauung von der direkten Läsion der Herzganglien vertritt SCHMEY[616]). Er legte einem narkotisierten, künstlich respirierten Hunde durch Eröffnung der Brust das Herz frei. Die Narkose hatte anfänglich keinen Einfluß auf die rhythmischen Kontraktionen des Herzens; bei starker Narkose aber wurden die Herzkammern diastolisch erweitert und

---

*) Vgl. VIRCHOW-HIRSCH Jahresbericht, 1890, Bd. 1, S. 400; 1891, Bd. 1, S. 406; 1892, Bd. 1, S. 380; 1893, Bd. 1, S. 390.

**) Vgl. für das Folgende MOHAUPT, Der gegenwärtige Stand der Kenntnis von der Wirkung des Chloroforms und Äthers auf den tierischen Organismus. In.-Diss. Leipzig, 1899, S. 56ff.

verfielen in fibrilläre Zuckungen. Das Bild sei dasselbe wie bei mechanischer Läsion des KRONECKERschen Koordinationszentrums in der Kammerscheidewand.

PICKERING[161]) fand, daß Chloroform das Herz von Hühnerembryonen bald lähmt nach vorausgegangener Verlangsamung der Pulsationen. Äther wirke als Stimulans und töte erst in großen Dosen.

Nach BANDLER[617]) steht sich die Äther- und die Chloroformwirkung auf das nervenlose Daphnienherz nahe. Chloroform bewirke einen lange andauernden diastolischen Herzstillstand; der endgültige Stillstand aber erfolge in Systole. Äther bewirke gleichfalls diastolischen Herzstillstand und mache die Herztätigkeit unregelmäßig; schließlich erfolge definitiver Stillstand in Mittelstellung zwischen Kontraktion und Erschlaffung.

ERANÇOIS-FRANCK[618]) betont, daß durch das Chloroform ein von der Respiration und vom vasomotorischen Zentrum unabhängiger, direkter Einfluß auf die Herztätigkeit ausgeübt werde, der auf einer Vergiftung des Herzmuskels beruhe und sich schon bei sehr geringen Gaben zeige, wenn man die großen Gefäße unterbinde, sodaß das inhalierte Chloroform ausschließlich dem Herzen durch die Koronararterien zugeführt werde.

MACWILLIAM[619]) bestätigt, daß auch bei Tieren bei gewöhnlicher Chloroformierung der Tod mitunter in der Weise eintritt, daß das Herz vor der Atmung stillsteht. (MACWILLIAM registrierte gleichzeitig den Karotisdruck und die Tätigkeit des bloßgelegten Herzens.) Er fand dreimal unter 70 chloroformierten Katzen primären Herzstillstand. Er betont ferner, daß zwischen Äther und Chloroform ein bedeutender Unterschied bestehe, indem der Äther Schwächung der Zirkulation nur durch die aus der Erregbarkeitsherabsetzung des vasomotorischen Zentrums resultierende Erniedrigung des Blutdruckes bedinge, während Chloroform daneben noch Dilatation der Herzwandungen bewirke, und zwar schon bei wenig tiefer Narkose, in der Mehrzahl der Fälle freilich erst nach dem Sinken des Blutdruckes infolge der Vasomotorenlähmung. Die Dilatation betrifft beide Herzhälften, Ventrikel und Vorhöfe, letztere mitunter früher als die Ventrikel; der Herzrhythmus wird dabei in der Regel nicht geändert. Selbst bei hochgradiger Dilatation und anscheinendem Herzstillstand beobachtet man an einer in das Herz eingestochenen Nadel noch Bewegungen. Vagusdurchschneidung und Atropin sind ohne Einfluß auf die Herzerscheinungen. Bei Katzen kommt eine periodische Depression der Ventrikeltätigkeit nach sehr kleinen Dosen Chloroform vor, indem plötzlich bei noch gutem Blutdruck die Entleerung der Ventrikel unvollständig wird. Äther wirkt nicht in dieser Weise, hebt vielmehr den fraglichen Chloroformeffekt auf und macht den Herzschlag wieder kräftiger. — Steigerungen des Blutdruckes durch sensible Reize, Respirationshindernisse etc. vermehren die Gefahren des Chloroforms; bei niederem Blutdrucke wird mehr Chloroform ertragen.

CUSHNY[620]) experimentierte mit dosierten Gasgemischen. Arbeitete er mit mit Chloroform gesättigter Luft, so erfolgte binnen wenigen Minuten Atemstillstand. Bei Kaninchen mit eröffnetem Thorax sah er bei Eintritt des Atemstillstandes oft nur einzelne Herzteile pulsieren. Nur in 5 von 17 Fällen schlug noch das ganze Herz nach dem Atemstillstand; in 12 Fällen war es durchaus unfähig, die Zirkulation zu unterhalten; in einem Falle war das ganze Herz gelähmt. (Flimmern wurde nicht beobachtet.) Bei drei Experimenten an Hunden schlug dagegen

das Herz stets über den Atemstillstand hinaus; das Hundeherz ist also resistenter gegen das Chloroform als das Kaninchenherz. Benutzte CUSHNY ein Gemisch von 45 Teilen reiner und 55 Teilen $CHCl_3$-gesättigter Luft, so schlug auch bei Kaninchen das Herz stets noch nach dem Atemstillstand. Es vermögen also gesättigte Dämpfe durch Herzlähmung zu töten, während verdünnte den Exitus durch Atemlähmung herbeiführen. In vier Versuchen mit gesättigten Ätherdämpfen standen einmal Herz und Respiration gleichzeitig still; Äther wurde länger vertragen als Chloroform. CUSHNY glaubt, daß zwischen Äther und Chloroform nur ein quantitativer, kein qualitativer Unterschied bestehe.

DIEBALLA hat im Straßburger Pharmakologischen Institut quantitative Untersuchungen über die Wirksamkeit verschiedener Stoffe der Chloroform- wie der Alkoholgruppe auf das isolierte Froschherz angestellt[621]. Er arbeitete mit dem WILLIAMSschen Apparat und benutzte zur Durchspülung ALBANESEsche Kochsalz-Gummi-Lösung.

Chloroform übt in einer Konzentration von 0,0079 Proz. und weniger keinen Einfluß auf die Herztätigkeit aus. 0,0158 % Lösung bewirkt schon eine merkliche Veränderung, die sich hauptsächlich in Sinken des diastolischen Druckes, in zeitweiliger Peristaltik und Arhythmie des Herzens kundgibt. Die Pulsfrequenz kann bei gleichzeitiger Abnahme der Pulshöhe unverändert bleiben, oder aber sie verringert sich stark, während die Pulshöhe normal bleibt oder sogar die Norm etwas übersteigt. Bei stärkeren Konzentrationen tritt die Abnahme der Pulshöhe und das Sinken des diastolischen Druckes immer mehr hervor. Bei 0,0632 % Lösung erreicht die Schwäche des Herzens bereits einen sehr hohen Grad, doch kann das Herz noch weiter funktionieren. Bei Anwendung einer 0,12 % Lösung tritt plötzlicher Abfall der Druckhöhe ein; der Puls wird immer kleiner und kleiner, die anfangs etwas beschleunigten Herzkontraktionen werden immer seltener, und nach einigen Minuten steht das Herz in Diastole still. Bei noch stärkeren Konzentrationen tritt sofort nach der Anwendung diastolischer Herzstillstand ein. Wenn das durch Chloroform zum Stillstand gebrachte Herz von neuem mit unvergifteter Nährlösung durchspült wurde, so wurde es regelmäßig — auch nach der sechsfach tödlichen, d. h. Herzstillstand bewirkenden Menge — wieder zum Schlagen gebracht. Daß beim Warmblüter das durch Aufnahme größerer Chloroformmengen (durch die Lunge) paralysierte Herz für gewöhnlich nicht zur Wiederbelebung gebracht werden kann, liegt daran, daß bei plötzlichem Stillstehen des Herzens durch Aufhebung der Zirkulation das chloroformhaltige Blut nicht aus dem Herzen weiterbefördert wird.

Bromäthyl. Lösungen von 0,115 Proz. und darunter bleiben auf die Herzaktion ohne bemerkenswerten Einfluß. Eine Lösung von 0,175 Proz. ruft schon merkliche Veränderungen hervor: die Systole wird weniger vollkommen; zeitweilige Arhythmie tritt ein. Mit steigender Konzentration zeigt sich die schwächende Wirkung des Bromäthyls immer mehr und mehr; Pulsfrequenz, diastolische Druckhöhe und Pulshöhe nehmen ab; die Herzaktion wird unregelmäßig, arhythmische Phasen wechseln mit rhythmischen ab. Bei 1,02 % Lösung erreicht die Herzschwäche einen hohen Grad; die Herzkontraktionen bleiben bisweilen längere Zeit aus, der diastolische Druck fällt stark — doch ist diese Lösung noch nicht imstande, die Herzaktion definitiv aufzuheben. Bei Anwendung einer 1,4 % Lösung tritt plötzlicher diastolischer Stillstand ein. Läßt

man nach der Anwendung von Bromäthyl Normalnährlösung das Herz durchströmen, so gewinnt das Herz bald seine frühere Leistungsfähigkeit wieder. — Bereits früher*) war Wood durch Tierexperimente zu der Ansicht gelangt, daß das Bromäthyl direkt auf das Herz einwirke; Wood stellt es in dieser Beziehung neben das Chloroform. Nach Silk übt das Bromäthyl depressorische Wirkung auf das Herz und sei daher mit Vorsicht anzuwenden. Löhers hat bei seinen Untersuchungen Herzarhythmie und Sinken des Blutdruckes gesehen und hält es für wahrscheinlich, daß das Bromäthyl auf das rechte Herz einen größeren Einfluß ausübe und „das Herzkoordinationszentrum affiziere". Im Gegensatz hierzu ist Abonyi der Ansicht, daß das Bromäthyl bei seiner gewöhnlichen Anwendung „von keinem ernstlich zu nehmenden Einfluß auf das Herz sei". Zu demselben Resultate gelangten Holländer und Regli. — Da Dieballa bei seinen Durchströmungsversuchen mit Bromäthyl eine deutliche lähmende Wirkung auf das Herz beobachtete, so ist das Bromäthyl nicht als „indifferent für das Herz" zu betrachten. Anderseits ist die Konzentration, bei der es das Herz zum Stillstand bringt, 12mal höher als beim Chloroform; es ist also diesem gegenüber für das Herz ein weit weniger giftiger Stoff.

Urethan. Das Urethan übt in einer Konzentration bis fast 1 Proz. (0,849 Proz.) keinen wahrnehmbaren Einfluß auf das Herz aus. Erst bei 1,12 Proz. zeigt sich eine Abschächung der Herzaktion. Bei 1,68 Proz. tritt die depressive Wirkung noch auffälliger hervor und äußert sich hauptsächlich in einer starken Abnahme der Pulshöhe. Bei Anwendung einer 2,24 % (!) Lösung tritt Herzstillstand ein. Nach dem Urethan angewandte Normalnährlösung ruft sofort wieder normale Herztätigkeit hervor.

Äthyläther. In Lösungen bis zu 0,235 Proz. bleibt der Äther ohne Einfluß auf das Herz. Von 0,47 Proz. an übt er eine deutliche deprimierende Wirkung auf die Herzaktion aus, welche mit dem Grade der Konzentration immer mehr zunimmt. Im Anfangstadium ist meist Sinken der diastolischen Druckhöhe und starke Arhythmie bemerkbar, während die Pulshöhe sich gleichbleibt oder sogar zunimmt; später tritt die Arhythmie mehr in den Hintergrund, und die Pulshöhe wird immer kleiner. Ist die Konzentration bis 1,89 Proz. gestiegen, so werden die Herzkontraktionen allmählich seltener; auch die Pulshöhe zeigt eine deutliche Abnahme. Bei Anwendung einer 2,84 % Lösung sinkt die Pulsfrequenz rasch, und nach einigen Minuten steht das Herz in Diastole still. Die durch Äther zum Stillstand gebrachte Herztätigkeit wird durch normale Nährlösung rasch wiederhergestellt.

Alkohol. Bis zu 0,144 Proz. ruft der Alkohol keine Veränderung der Herzaktion hervor. Das Zweifache dieser Konzentration bedingt nur eine Abnahme der Pulshöhe, während Pulsfrequenz und diastolische Druckhöhe normal bleiben. Auch bei viel stärkeren Konzentrationen offenbart sich die Alkoholwirkung hauptsächlich im Kleinerwerden der Pulshöhe und zeitweiliger Arhythmie des Herzens. Wenn die Konzentration 4,7 Proz. erreicht hat, zeigt sich auch in der diastolischen Druckhöhe eine starke Abnahme; an der Pulsfrequenz ist keine erhebliche Verringerung bemerkbar. Bei Anwendung einer 9,4 % (!) Lösung tritt nach einigen Sekunden Herzstillstand ein. Nach Anwendung von Normalnährlösung schwindet die Wirkung des Alkohols, und in wenigen Minuten

*) Vgl. Dieballa, Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 34, S. 144.

hat das Herz seinen früheren Zustand wieder erreicht. (Über die Wirkung des Alkohols auf den Kreislauf s. auch den nächsten Abschnitt.)

Methylendiäthyläther, $CH_2 \cdot (OC_2H_5)_2$. (Wasserhelle Flüssigkeit, spez. Gew. 0,8404, Siedepunkt 87—88° C; in 11 Vol. H_2O löslich.) 0,15 ccm, subkutan injiziert, bewirken beim Frosch 2—2½ stündige vollständige Muskelerschlaffung; die Herztätigkeit ist dabei nicht beeinflußt. Bei Kaninchen verursachen 2,5—3,7 ccm pro 1 kg, in den Magen gebracht, tiefen, mehrstündigen Schlaf; Atmung und Herzaktion scheinen unverändert zu bleiben; die Reflexe dauern fort. — Lösungen bis zu 0,07 Proz. sind ohne Einfluß auf die Herzaktion. In stärkeren Lösungen wirkt der Methylendiäthyläther deprimierend auf das Herz, indem im Anfangsstadium Abnahme der Pulsfrequenz eintritt, während die Pulshöhe normal bleibt oder sich etwas hebt; später wird letztere bedeutend kleiner. Mit der Steigerung der Konzentration nehmen die Erscheinungen zu; Arhythmie und Herzperistaltik werden immer ausgesprochener, und bei einer 0,665 % Lösung erreicht die Insuffizienz der etwas beschleunigten Herzkontraktionen einen hohen Grad. Nach Anwendung einer 1,32 % Lösung steht das Herz nach einigen Minuten in Diastole still. Hervorzuheben ist die lange Nachwirkung. Während bei Anwendung selbst übergroßer Dosen des 12 mal stärker wirkenden Chloroforms die frühere Tätigkeit des Herzens bei Durchleitung der Normalnährlösung bald wieder hergestellt ist, zeigt das durch Methylendiäthyläther zu diastolischem Stillstand gebrachte Herz nach langem Durchströmen mit Normallösung eine kaum merkliche Aktion, und auch die durch schwächere Lösungen herabgesetzte Herzfunktion ist kaum wieder herzustellen.

Propyläthyläther, $C_3H_7.OC_2H_5$. (Wasserhelle Flüssigkeit; spez. Gew. 0,7545, Siedepunkt 63,6° C; in H_2O kaum löslich.) Nach v. Leys Versuchen an Kaninchen erzeugt Inhalation von Propyläthyläther Schlaf, wobei Herz und Atmung nicht wesentlich alteriert werden; auch nach längerer Einatmung treten keine besonderen Nebenerscheinungen auf. Nach Dieballa hat eine 0,023 % Lösung keinen bemerkenswerten Einfluß auf die Herzaktion. Nach einer 0,186 % Lösung ist eine deprimierende Wirkung in dem Sinken der Pulshöhe bemerkbar; bei 0,279 % Konzentration tritt zuweilen Arhythmie dazu, und das Sinken der Pulshöhe wird noch ausgeprägter. Bei 0,558 Proz. nehmen Pulsfrequenz, diastolischer Druck und Pulshöhe rasch ab; die Herzkontraktionen werden immer seltener, und nach einer Zeit von 10—20 Minuten steht das Herz in Diastole still. Nach Durchströmung mit Normalnährlösung erfolgt bald Wiederherstellung der früheren Herztätigkeit.

Dieballa hat die Resultate seiner Untersuchungen in zwei übersichtlichen Tabellen zusammengestellt:

Tabelle I: Gaben, welche an der Grenze der Wirksamkeit stehen.

Substanz	a Gehalt in g pro 1 Liter	b Molekulargewicht	Anzahl der Grammolekel $\frac{a}{b}$ in 1 Liter	Molekular-Verhältnis
Chloroform	0,079	119	0,000669	1
Propyläthyläther	0,232	88	0,00252	4
Methylendiäthyläther	0,70	104	0,00673	10
Bromäthyl	1,15	109	0,0105	16
Alkohol	1,44	46	0,0314	48
Äther	2,35	74	0,0317	48
Urethan	8,49	89	0,0953	144

Tabelle II: Minimale Gaben, bei denen das Herz zu arbeiten aufhört.

Substanz	a Gehalt in g pro 1 Liter	b Molekular-Gewicht	Anzahl der Grammolekel $\frac{a}{b}$ in 1 Liter	Molekular-verhältnis
Chloroform	1,26	119	0,0106	1
Propyläthyläther	5,58	88	0,063	6
Bromäthyl	13,92	109	0,127	12
Methylendiäthyläther	13,32	104	0,128	12
Urethan	22,4	89	0,251	24
Äther	28,44	74	0,384	36
Alkohol	94,08	45	2,045	192

Das Chloroform übertrifft also in quantitativer Beziehung alle anderen untersuchten Körper in hohem Grade: von Bromäthyl sind 12mal, von Äther 48mal, von Alkohol 192mal stärkere molekulare Konzentrationen erforderlich, um die gleiche Wirkung wie das Chloroform hervorzubringen. Hervorzuheben ist nach Dieballa ferner, daß, während z. B. das Urethan bei Anwendung etwas schwächerer Dosen, als seine Herzstillstand bewirkende Dosis beträgt, keinen bemerkenswerten Einfluß mehr auf das Herz ausübt, der Alkohol bei 50—60mal verdünnteren Lösungen, als seiner „Minimalletaldose“ (für das Herz) entspricht, noch eine schwächende Wirkung zeigt.

Bock[622]) hat die Einwirkung des Chloroforms und verwandter Körper auf das isolierte Säugetierherz nach seiner im „Methodologischen Teile“ (S. 865) ausführlich geschilderten Methode der Isolierung des Herz-Lungen-Koronarkreislaufes geprüft. Die Versuche wurden an großen Kaninchen vorgenommen, das Chloroform etc. wurde durch die Trachea eingeatmet.

Über die Einwirkung des Chloroforms gibt nachstehende Tabelle Auskunft:

Versuch No.	Vor der $CHCl_3$-Inhalation		Dauer der Inhalation	Am Schlusse der Inhalation		Druck 1 Min. nach Aufhören der $CHCl_3$-Inhalation
	Druck	Pulsfrequenz		Druck	Pulsfrequenz	
1	128 mm Hg	168	5 Minuten	82 mm	140	78 mm
2	124 „ „	195	6 „	50 „	66	40 „
3	108 „ „	165	7 „	50 „	90	40 „
4	83 „ „	144	4 „	58 „	144	54 „
5	112 „ „	ca. 110	6,5 „	55 „	98	43 „
6	122 „ „	220	4 „	28 „	24	24 „

Aus diesen Versuchen geht hervor, „daß durch Einwirkung des Chloroforms auf das isolierte Säugetierherz 1. konstant ein bedeutendes Sinken des Blutdrucks hervorgerufen wird, welches fast unmittelbar nach Beginn der Inhalation eintritt, immer mehr zunimmt, je weiter die Vergiftung fortschreitet, und während der ersten Zeit nach dem Aufhören der Chloroformeinatmung noch mehr zunimmt — und daß 2. eine Verminderung der Pulsfrequenz regelmäßig das Sinken des Blutdruckes begleitet.“

Äthylbromid, CH_3CH_2Br. Einatmung von Äthylbromid bewirkt ebenso wie die von Chloroform Sinken des Blutdruckes. Da der

Siedepunkt des Äthylbromids (38,4° C) viel niedriger ist als der des Chloroforms, so wird unter sonst gleichen Bedingungen weit mehr von jenem eingeatmet als von letzterem. Gleichwohl ergab sich, daß die Chloroformeinatmung während des gleichen Zeitraumes ein weit größeres Sinken des Druckes hervorbrachte als das Einatmen von Äthylbromid. Die Pulsfrequenz verminderte sich in keinem der vier angestellten Versuche; die Pulshöhe nahm während des Einatmens von Äthylbromid ab.

Äthylenbromid, $C_2H_4Br_2$; Sp. 132,6° C. Der Blutdruck sinkt auch nach Einatmung dieses Stoffes, aber noch weniger als nach Äthylbromid. Die gefürchteten Giftwirkungen nach der Einatmung des Äthylenbromids können somit nicht von einer direkten Wirkung des Giftes auf das Herz herrühren.

Methyljodid, leicht bewegliche, stark riechende Flüssigkeit; spez. Gew. 2,18, Sp. 41,5° C. Das Methyljodid erzeugte ein Sinken des Blutdrucks, welches anscheinend nicht völlig so stark war wie nach Einwirkung von Äthylbromid auf das nämliche Herz. So fiel bei einem Versuch nach 7 Minuten langer Einatmung von Methyljodid der Druck von 108 auf 96 mm Hg, d. h. um 12 Proz., nach 4 Minuten dauernder Einatmung von Äthylbromid von 108 auf 88 mm, also um 19 Proz. In einem anderen Falle bewirkte 4 Minuten langes Einatmen von Äthylbromid ein Fallen von 86 auf 67 mm = 23 Proz., während auf 4 Minuten lange Inhalation von Methyljodid der Druck von 72 auf 58 mm, also um 20 Proz. herabging. Die Pulsfrequenz änderte sich bei Einatmung von Methyljodid nicht; dagegen nahm die Pulshöhe ab.

Chloralhydrat. In einem Versuche wurden in Zwischenräumen von 3 Minuten erst 3, dann 2, schließlich 1 cg Chloralhydrat intravenös (in den beschränkten Herz-Lungen-Koronarkreislauf) injiziert. Nach den beiden ersten Injektionen sank der Blutdruck, fing aber sogleich wieder an zu steigen. Nach der letzten Injektion sank der Druck immer tiefer, und nach Verlauf von 9 Minuten stand das Herz still. Außer dem Sinken des Blutdruckes bewirkte das Chloralhydrat starke Pulsverlangsamung. Zu Anfang des Versuches war der Blutdruck 98 mm Hg, der Puls 100; als der Druck bis auf 46 mm herabgegangen war, betrug die Pulsfrequenz 57, und als der Druck nur eine Höhe von 26 mm hatte, war die Zahl der Pulse 43. Eine Vergleichung dieser Zahlen mit den in der Tabelle über Chloroform enthaltenen zeigt die Ähnlichkeit der Wirkung des Chloralhydrats mit der des Chloroforms.

Äther. Die Versuche mit Äther ergaben ein ganz anderes Bild als die Versuche mit den haloidsubstituierten Verbindungen aus der Methanreihe. Trotz der bedeutenden eingeatmeten Äthermengen und trotz ziemlich lange fortgesetzter Inhalation erzeugte der Äther kein oder doch nur ein geringes Sinken des Blutdruckes, und auch im letzteren Fall stieg nach dem Aufhören der Inhalation der Druck schnell wieder bis zu seiner ursprünglichen Höhe an. Die Pulsfrequenz blieb während der Ätherinhalation durchaus unverändert; das Herz arbeitete in allen Versuchen regelmäßig, und die Höhe der Pulswelle blieb unverändert*).

In der nachstehenden Tabelle sind die Resultate der an demselben Tiere mit Chloroform- und mit Ätherinhalation ausgeführten Versuche zusammengestellt.

---

*) Über die Wirkung des Äthers auf das Herz siehe auch den folgenden Abschnitt.

Versuch No.	Chloroforminhalation Inhalationsdauer	Druck vor der Inhalation	Druck am Schluß der Inhalation	Druckdifferenz	Ätherinhalation Inhalationsdauer	Druck vor der Inhalation	Druck am Schluß der Inhalation	Druck-Differenz
1	5 Min.	124 mm	60 mm	64 mm	5 Min.	101 mm	101 mm	0 mm
2	4 „	83 „	58 „	25 „	5 „	70 „	64 „	6 „
3	5 „	112 „	78 „	44 „	5 „	110 „	104 „	6 „

Pental (Amylen), C_5H_{10}. Das Pental beeinflußt die Herztätigkeit nur in geringem Grade. Der Blutdruck sank in einem Versuche nach 3 Minuten langer Inhalation von 70 auf 65 mm Hg, in einem anderen nach 5 Minuten dauernder Einatmung von 98 auf 92 mm, während in demselben Versuche eine 5 Minuten dauernde Chloroforminhalation ein Sinken des Druckes um 64 mm bewirkte. Da der Siedepunkt des Pentals sehr niedrig liegt (38° C), enthielt die Respirationsluft große Mengen dieses Stoffes. Die Pulsfrequenz wurde durch die Pentalinhalation nicht beeinflußt. Das von Kossa und Neumann sowie von Reyschot nachgewiesene starke Sinken des Blutdruckes bei Pentalinhaltion kann nach den Bockschen Versuchen nicht von einer direkten Wirkung des Pentals auf das Herz abhängig sein, sondern ist auf eine Gefäßerweiterung zurückzuführen, wie sie von den Stoffen der Amylreihe ganz allgemein verursacht wird.

Amylnitrit. Dem Amylnitrit spricht Bock — in Übereinstimmung mit Lauder-Brunton — jeglichen Einfluß auf das Herz ab. In einem Versuche führte das Amylnitrit, wiewohl die Einatmung 4 Minuten lang dauerte, und große Mengen des sehr flüchtigen Stoffes inhaliert wurden, sodaß das zirkulierende Blut infolge Methämoglobinbildung zuletzt völlig braun erschien, weder eine Veränderung des Blutdruckes noch der Pulsfrequenz noch der Höhe der Pulswelle herbei.

Alkohol. Alkohol in geringen Gaben scheint keinen merkbaren Einfluß auf das isolierte Säugetierherz auszuüben. In einem Versuche bewirkte die Injektion von $2^1/_2$ ccm 10 % Alkohol in drei Einspritzungen während einer Dauer von 7 Minuten ein Absinken des Blutdruckes von 66 auf nur 64 mm Hg, während der Puls unverändert blieb. In einem anderen Versuch rief rasche Injektion von 1 ccm 20 % Alkohols augenblicklich eine Verlangsamung des Pulses hervor, die aber nach 20 Sekunden verschwand, während der Druck ganz unverändert blieb. (Hier war offenbar die Plötzlichkeit der Einführung schuld an der — übrigens ja sehr flüchtigen — Wirkung.) Es ergibt sich also, daß ziemlich bedeutende Mengen Alkohol (0,2 und 0,25 g), in einer geringen zirkulierenden Blutmenge verteilt, auf die Arbeit des Herzens keinen Einfluß haben. Newell-Martin hat mittels der von ihm inaugurierten Methode (s. „Methodolog. Teil“, S. 867) Versuche über die Einwirkung des Alkohols auf das isolierte Hundeherz ausgeführt[190]). Er fand stets, wenn das Blut $1—1^1/_2$ Proz., ja nur $^1/_4$ Proz. Alkohol enthielt, eine bedeutende Schwächung der Herzaktion, indem die Systole sich unvollständig gestaltete, sodaß der Ventrikel nicht völlig entleert wurde. Unter diesen Umständen kann es zu einer Überfüllung des Herzens mit Blut und zu einer Abschwächung seiner Tätigkeit kommen. Wurde das Perikard entfernt, sodaß das Herz sich in der Diastole stärker als unter normalen Umständen erweitern konnte, so wurde mittels jeder Herzkontraktion ebensoviel Blut entleert wie vor der Alkoholwirkung, während die Systole fortdauernd unvollständig blieb, indem nach Beendigung jeder Kontraktion

etwas Blut im Herzen zurückblieb. BOCK konnte von den von NEWELL-MARTIN angegebenen Erscheinungen bei seinen Versuchen (bei denen das — übrigens sehr zarte — Perikardium des Kaninchenherzens unverletzt blieb) nie eine Andeutung wahrnehmen.

HEMMETER hat unter MARTINS Leitung Untersuchungen über die Wirkung der höheren Alkohole auf das nach MARTIN isolierte Säugetier-(Hunde-) Herz angestellt[623]). Der Herz-Lungen-Koronarkreislauf wurde — von der Vena cava inferior her — bald mit normalem, bald – und zwar durch je 30 Sekunden — mit 0,2 % alkoholischem Kalbs- oder Hundeblut durchspült. Das Blut wurde unter einem Druck von 130 bis 150 mm Hg aus beiden Karotiden ablaufen gelassen, und das in je 30 Sekunden ausgeflossene Quantum volumetrisch bestimmt. Es ergab sich, daß Methylalkohol die Pumpleistung pro 30 Sekunden im Mittel um 17,43 ccm, Propylalkohol um 79,705 ccm, Butylalkohol um 161,121 ccm, Amylalkohol um 323,32 ccm herabsetzt. Die Wirkung des Amylalkohols ließ sich wegen der hohen Giftwirkung auf das Herz nur bei Verkürzung der Durchspülung auf 15 Sekunden bezw. bei Anwendung von verdünnterer, 0,1 oder 0,05 % Lösung des Amylalkohols feststellen.

Versuche mit Chloralhydrat am nach LANGENDORFF isolierten Kaninchenherzen hat HEDBOM ausgeführt[624]). Er findet im Beginn der Wirkung (1 g Chloralhydrat : 1000 ccm Blutmischung) zuweilen eine bedeutende Steigerung der Pulszahl und eine geringere der Pulshöhen, was er durch eine „Reizwirkung" des Chloralhydrats (in der allerdings ja relativ hohen Konzentration) erklärt. Auch Chloroform bewirkte, dem Blute direkt zugefügt, in einem Versuche eine bedeutende Steigerung der Pulsfrequenz. Im übrigen führte das Chloralhydrat wie das Chloroform Abschwächung der Pulszahl und der Pulshöhen und schließlich Lähmung der Herzens herbei.

Natriumoxalat. Die Oxalsäure ist im Gegensatz zu den übrigen Fettsäuren — einbasischen wie zweibasischen — auch als neutrales Salz intensiv giftig. Die giftige Wirkung der Oxalsäure erstreckt sich hauptsächlich auf das Herz. Bei akuter Vergiftung mit Oxalsäure bezw. saurem oxalsaurem Kalium (Kleesalz) — dieselbe führt in 8, 10, 20, 30 Minuten, am häufigsten in einer Stunde zum Tode*) — wird der Puls klein, unfühlbar, der Herzschlag sehr verlangsamt; die Haut wird kalt, die Temperatur sinkt; es tritt Tod durch Herzparalyse ein. Im Experiment zeigt sich am Frosch starke Beeinträchtigung der Herztätigkeit. Nach CYON[644]) bewirkt das Oxalat diastolischen Stillstand. Auch KOCH[645]) sah das Froschherz in Diastole stillstehen (letale Dosis für den Frosch 0,0125 g). Die Herzkontraktionen werden immer schwächer, während die Frequenz nicht abnimmt. Die Vorhöfe werden von der schwächenden Wirkung der Oxalate bei weitem später und überhaupt weniger angegriffen als der Ventrikel; letzterer gelangt immer viel früher zum Stillstand. Bei Versuchen am isolierten Froschherzen bleibt nach GEUE[646]) bei Zusatz von $^1/_{2000}$ oxalsaurem Natrium zur Durchspülungsflüssigkeit die Zahl der Kontraktionen zunächst unverändert, dagegen sinkt bald die Leistungsfähigkeit des Herzens: die Menge des durch die einzelne Systole vorwärts bewegten Blutes nimmt beträchtlich ab; bald pumpt das Herz überhaupt nichts mehr über bei immer noch fortdauern-

*) Vgl. für das Folgende KUNKEL, Handbuch der Toxikologie, S. 496 f.

der normaler Schlagfolge. Durch unvergiftetes Blut ist die Oxalatwirkung wieder „auszuwaschen", d. h. die Herzaktion erholt sich vollkommen, ja das Herz wird dann oft leistungsfähiger als vorher, die einzelne Systole leistet mehr Arbeit. Ebenso kann man das mit Oxalsäure vergiftete Blut unschädlich machen, wenn man die zur Ausfällung der Säure notwendige Menge von $CaCl_2$ hinzufügt.

Bei Versuchen mit Natriumoxalat an Kaninchen und Katzen hat sich gezeigt, daß die Wirkung um so intensiver und rascher eintritt, je mehr von dem Gift in kurzer Zeit in den Herzmuskel kommt. Die gleiche Giftmenge, die bei zentralwärts gerichteter Injektion in die Jugularvene eine starke Wirkung äußert, bleibt wirkungslos bei peripherwärts gerichteter Injektion in die Karotis. Große Gaben, intravenös injiziert, können rasch unter Absinken des Blutdrucks auf Null durch diastolischen Herzstillstand töten. Charakteristisch für mittlere (nicht absolut tödliche) Gaben ist der folgende merkwürdige Erscheinungsverlauf: Der Blutdruck sinkt rasch auf einen geringen Wert, bleibt durch etwa $^1/_2$ Minute niedrig, steigt dann aber bis über den Anfangswert hinaus, sinkt nach kurzer Zeit wieder tief ab, steigt abermals noch höher als nach dem ersten Anstieg, und so wechseln Zustände geschwächter und übermäßig starker Herzaktion wiederholt ab. (Eventuell folgt schließlich Tod durch diastolischen Stillstand.) Dies Verhalten ist an kuraresierten Kaninchen und Katzen gefunden worden; die Pulsfrequenz geht mit dem Blutdruck — nur unter geringeren Schwankungen — parallel.

Karbolsäure. Karbolsäure wirkt sicher schädigend auf das Herz. Bei akuter Phenolvergiftung erfolgt der Tod in Kollaps, unter Verlangsamung und Unfühlbarwerden des Pulses. Experimentell ist über die Einwirkung der Karbolsäure auf das Herz nichts bekannt. Über die lähmende Wirkung auf das Gefäßnervenzentrum s. Kap. VIII.

Chinin. Über die Einwirkung des Chinins und anderer Chinaalkaloide liegt eine sorgfältige Untersuchung von SANTESSON vor[647]). Vor ihm hatten bereits HEUBACH[648]) und PANTELEJEW[649]) angegeben, daß Chininlösung, direkt auf das Froschherz gebracht, dasselbe zum Stillstand bringe. EULENBURG und SIMON[650]) sahen auf subkutane Injektion von 0,5—2,0 (!) Chininum bisulfuricum beim Frosch Frequenz und Energie der Herzbewegungen rasch abnehmen. SEE und BOCHEFONTAINE[651]) fanden in Blutdruckversuchen an Hunden, daß Chininum sulfuricum, sowohl per os wie subkutan beigebracht, die Pulszahl in hohem Grade steigert und den Blutdruck in die Höhe bringt; nach Applikation per os konnte diese Wirkung $^1/_2$ Stunde dauern. Später trat Blutdruckherabsetzung ein. Für die Pulsvermehrung nimmt JERUSALIMSKY[652]) eine Lähmung der Hemmungsapparate an. LAUDER-BRUNTON führt dagegen das Chinin unter den Mitteln auf, die die motorischen Ganglien des Herzens reizen. — Große Chiningaben setzen die Pulszahl und den Blutdruck herab und bringen schließlich das Herz zum Stillstand. Der Herzstillstand beruht nach LEWICKY[653]) auf einer direkten Muskellähmung (während PANTELEJEW das durch Chinin zum Stillstand gebrachte Säugetierherz durch Atropin wieder in Gang gebracht haben will).

SANTESSON benutzte zu seinen Versuchen den WILLIAMSschen Apparat in der in Fig. 151 abgebildeten Form. Als „optimaler Belastungsdruck" (DRESER) dienten 25—30 cm H_2O-Höhe, als Nährflüssigkeit eine Mischung von 1 Teil defibrinierten Kalbs- oder Rindsblutes mit

2 Teilen 0,6 % NaCl-Lösung. Die Pulsvolumina wurden durch Ablesung an der geeichten Skala *D* ermittelt. Die „absolute Kraft“ des Herzens wurde bestimmt durch die Höhe der Flüssigkeit in der Steigröhre *E* (die Höhe über dem optimalen Belastungsdruck), bis zu der das Herz die Nährlösung hinaufzupumpen vermochte. Bei diesem Akt ermüdet das Herz, wenn er sich langsam vollzieht, stark; SANTESSON hat daher durch eine Spritze (s. die Abb.) vorher die ungefähr zu erwartende Druckhöhe erzeugt: dann konnte durch relativ wenige Herzschläge die „absolute Kraft“ bestimmt, und dann die normale Zirkulation rasch wieder in Gang gebracht werden.

Die Versuche von SANTESSON ergaben nun folgende Resultate:

In einer Konzentration von 1:1500 bringt das salzsaure Chinin das Froschherz fast augenblicklich zum Stillstand. Auch eine Gabe von 1:5000 zeigte sich noch als verhängnisvoll für das Herz: die Pulsfrequenz nahm sofort um ein Drittel ab; die Pulsvolumina sanken schnell auf $^1/_{15}$, und nach 4—6 Minuten stand das Herz, trotz Ausspülung mit frischem Blute, still. Zwischen 1:5000 und 1:10000 liegt die größte Gabe, die ein Herz eine Zeitlang ertragen kann, ohne sofort zum Stillstand gebracht bezw. getötet zu werden. Der Einfluß auf das Pulsvolumen ist stärker als auf die Pulsfrequenz. Das Pulsvolumen wird durch Lösungen von 1:10000 — 1:20000 fast konstant sehr stark beeinträchtigt — entweder zu einem Minimum herabgedrückt oder wenigstens bis unter die Hälfte heruntergebracht. Lösungen von 1:30000 bis 1:40000 setzen noch die Pulsvolumina nicht unbeträchtlich herab; bei 1:50000 wird das Pulsvolumen meistens noch deutlich beeinflußt; schwächere Konzentrationen als 1:50000 üben keinen Einfluß auf das Herz mehr aus. Eine der am meisten auffallenden Erscheinungen ist die bedeutende Erschlaffung des ganzen Herzens. Diese entwickelt sich sehr schnell und läßt sich an der Volumröhre gut beobachten. Bei jeder Diastole dilatiert sich das Herz mehr, bei jeder Systole zieht es sich weniger zusammen; nach ein paar Minuten ist das Herz sehr groß und geschwollen.

Fig. 151. WILLIAMScher Apparat mit „Volumröhre“ *D* und „Steigeröhre“ *E* (nebst Spritze) zur Bestimmung der absoluten Kraft.

Auf die absolute Kraft des Herzens zeigte das Chinin einen deutlich herabsetzenden Einfluß, wie aus der nachstehenden Tabelle hervorgeht:

Konzentration der Chininlösung	Absolute Kraft		
	vor	während	nach der Vergiftung
1 : 20 000	41 cm	22 cm	43 cm
1 : 20 000	46 „	24 „	45 „
1 : 30 000	56 „	25 „	56 „
1 : 40 000	53 „	36 „	53 „
1 : 50 000	65 „	39 „	—

Das Conchinin setzt, wie das Chinin, sowohl die Pulsfrequenz wie das Pulsvolumen herab. Während aber das Chinin in nicht zu großen Gaben meist mehr das Volumen als die Frequenz der Pulse beeinträchtigt, bringt das Conchinin eine mehr gleichmäßige Herabsetzung der Herztätigkeit zustande oder greift die Frequenz mehr an als das Pulsvolumen; das letztere wird unter Umständen sogar erhöht. Die Wirkung des Conchinins ist beträchtlich schwächer als die des Chinins; beide verhalten sich — nach den kleinsten, gerade noch wirksamen Dosen — zueinander wie ca. 1:2.

Das Cinchonin steht in bezug auf die Art der Herzwirkung noch weiter von dem Chinin ab als das Conchinin, und zwar in derselben Richtung. Seine Giftigkeit stimmt ungefähr mit der des Conchinins überein.

Cinchonidin bringt in einer Konzentration von 1:5000 das Herz sehr schnell zum Stillstand. Die Kammer steht sehr bald still und ist direkt unerregbar, während die Vorhöfe sich, wenn auch nur schwach, noch kontrahieren. Dies weist darauf hin, daß die Muskulatur des Herzens der hauptsächliche Angriffspunkt des Giftes ist. Die Dosis 1:10000 setzt sowohl die Pulsfrequenz wie das Pulsvolumen herab, besonders stark das letztgenannte. Gaben von 1:20000—1:100000 verändern die Pulsfrequenz nur in ganz unbedeutendem Grade oder gar nicht, während die Pulsvolumina mehr oder weniger stark (von Gaben bis auf 1:150000 noch deutlich) vermindert werden. Das Cinchonidin ist also ein sehr starkes Herzgift, 2—3 mal so stark wie das Chinin und 4—5 mal stärker als Conchinin und Cinchonin. In starken Verdünnungen (1:75000) vermag das Cinchonidin, ebenso wie auch das Chinin, zuweilen eine bestehende Arhythmie des Herzens zu beseitigen. Anderseits geschieht die Ab- und Zunahme der Pulsfrequenz (die Zunahme bei der Erholung des Herzens auf Durchleitung normalen Blutes) bei Chinin wie bei Conchinin und Cinchonin nicht selten sprungweise, indem die Pulszahl, oft nach einigen Unregelmäßigkeiten und Gruppenbildungen, plötzlich bis zur Hälfte herabgeht oder sich verdoppelt.

Vorherige oder nachfolgende Vergiftung des Herzens mit Atropin hebt die Wirkung der Chinabasen nicht auf, woraus hervorgeht, daß diese Gifte ihren verlangsamenden Einfluß nicht durch Reizung der Hemmungsvorrichtungen des Herzens ausüben. Auf die isolierte Herzspitze, die durch frequente schwache Induktionsströme zu rhythmischer Tätigkeit gebracht worden ist, üben die Chinabasen der Hauptsache nach dieselbe Wirkung aus wie auf das ganze Herz, was darauf hindeutet, daß die Chinabasen hauptsächlich Herzmuskelgifte sind. Sie setzen auch an der Herzspitze die Pulsfrequenz herunter, wenn auch die Herzspitze dauernd von gleich schnell aufeinanderfolgenden Reizen getroffen wird. Die nach jeder Kontraktion auftretende Periode der Unerregbarkeit des Herzmuskels wird also verlängert. Dasselbe ist wohl auch bei den Versuchen mit dem ganzen Herzen den physiologischen Reizen gegenüber der Fall (Sinus und Vorhöfe schlagen bei der Chininvergiftung zuletzt schneller als die

Kammer). „Dadurch, daß hierbei die motorischen Reize nicht mit den Reizbarkeitsperioden des Herzens zeitlich übereinstimmen, entstehen Unregelmäßigkeiten und Gruppenbildungen; dadurch, daß die erwähnten Reizbarkeitsperioden sich schnell jedem zweiten, dritten etc. Reize anpassen, entstehen Frequenzsprünge".

In Blutdruckversuchen an Kaninchen sah SANTESSON auf kleine Dosen von Chinin bezw. von den übrigen Chinabasen den Blutdruck und die Pulsfrequenz (letztere mehr als ersteren) zunehmen. In größeren Gaben setzten sämtliche untersuchte Körper Blutdruck und Pulsfrequenz mehr oder weniger schnell und bedeutend herab. Dabei war meistens der Blutdruck rascher und stärker beeinflußt als die Pulsfrequenz, was darauf hindeutet, daß das Vergiftungsbild mehr von der Lähmung der Gefäße beherrscht wird. Die Herztätigkeit wird aber auch bald beeinflußt, und, wenn der Druck sehr niedrig geworden, fängt das Herz an, unregelmäßig, in Gruppen, zu schlagen, um dann bald stillzustehen.

HEDBOM hat die Wirkung des Chinins auf das isolierte Warmblüter- (Kaninchen-) Herz nach der LANGENDORFFschen Methode untersucht[624]). In einer Konzentration von 1:20000 bis 1:10000 rief das Chinin meist schon von Anfang an eine Erniedrigung der Pulszahl und der Pulsamplituden bis zu schließlicher Lähmung hervor; zuweilen jedoch wurden die Amplituden anfangs nicht unbeträchtlich gesteigert. Das Chinin scheint gelegentlich die Hemmungsapparate des Herzens zu reizen; im übrigen greift das Chinin in großer Dosis beim Warmblüter- wie beim Froschherzen hauptsächlich den Herzmuskel an. Oft verursacht das Chinin Unregelmäßigkeiten, Gruppen, Doppelschläge, halbsystolische Pausen und damit plötzliche Frequenzsprünge; anderseits wurde beobachtet, daß bestehende Unregelmäßigkeiten des Herzschlages (Gruppenbildung etc.) zuweilen unter dem Einfluß des Chinins vorübergehend regularisiert wurden. Das Chinin steigerte schließlich mehrmals ganz beträchtlich die Koronarzirkulation (wirkte erweiternd auf die Koronargefäße), obgleich zu derselben Zeit die Herztätigkeit mehr oder weniger abgeschwächt war.

Wirkung der Galle auf das Herz. Bei hochgradigem Ikterus wird ganz allgemein Verlangsamung und Weichwerden des Pulses beobachtet, nicht selten auch Unregelmäßigkeiten der Herzaktion. Die Ursache dieser Herzstörungen ist unzweifelhaft die Anwesenheit von Galle im Blute, und zwar sind es, wie zuerst RÖHRIG[656]) gezeigt hat, und alle späteren Beobachter bestätigt haben, in erster Linie die Gallensäuren, die solche schädliche Wirkung ausüben.

Die Frage nach der Art und Weise, in der die Galle die Verlangsamung der Schlagfolge am Herzen auslöst, hat eine verschiedenartige Beantwortung gefunden. Zwei Anschauungen stehen sich gegenüber: die eine sucht den Angriffspunkt der Galle am Herzen selbst, die andere erblickt ihn in der Wirkung der Galle auf die Zentren der Herznerven im verlängerten Mark*).

RÖHRIG stellte fest, daß auch nach Durchschneidung von Vagus und Sympathicus der Puls durch die Einspritzung von Galle ins Blut verlangsamt wird. Auf Grund dieser Tatsache nahm er eine unmittelbare Wirkung der Galle auf das Herz an und suchte sie durch eine Lähmung von im Herzen gelegenen motorischen Apparaten (Ganglien-

---

*) Vgl. für das Folgende BRANDENBURG, Über die Wirkung der Galle auf das Herz. ENGELMANNS Archiv, 1903, Suppl., S. 150 ff.

zellen) zu erklären. Die gleichen Beobachtungen und den gleichen Schluß machte LANDOIS[658]), der außerdem in seinen Versuchen als erste Stufe der Giftwirkung eine Beschleunigung der Herzaktion fand.

TRAUBE[658]) bestätigte die Tatsache, daß der Eintritt der Pulsverlangsamung unabhängig ist von der Erhaltung der Vaguswirkung auf das Herz. Da er gleichzeitig eine Erniedrigung des Blutdruckes sah, stellte er die Schädigung des Herzmuskels durch die Galle in den Vordergrund.

FELTZ und RITTER[659]) fanden nach der Einführung der Galle in die Venen Verlangsamung von Puls und Atmung und Sinken des Blutdruckes und der Temperatur. Die Wirkung der Gallensäuren trat auch nach Durchschneidung von Vagus und Sympathicus ein. Da ferner quergestreifte Muskeln in dünnen Gallensäurelösungen rasch unerregbar wurden, so erklärten sie die Pulsverlangsamung aus einer unmittelbaren Wirkung der Galle auf den Herzmuskel. Sie nahmen aber an, daß die Muskelschädigung ihren Grund habe in einer Veränderung des Blutes durch die Gallensäuren. Eine Schädigung der roten Blutkörperchen und dadurch eine Beeinträchtigung der Ernährung des Herzmuskels nahmen auch RÖHRIG, TRAUBE und andere an im Anschluß an die zuerst von HÜHNERFELD gemachte Beobachtung, daß die Galle die Erythrozyten zur Auflösung bringt. FELTZ und RITTER wiesen darauf hin, daß infolge der starken Verdünnung der Galle durch das Blut bei der Gelbsucht mikroskopische Veränderungen an den roten Zellen nicht gefunden werden können, doch glauben sie irgendwelche Störungen des Blutes annehmen zu müssen, da nach ihren Versuchen Blut mit sehr geringen Mengen von Gallensäuren vermischt, sehr langsam (im Verhältnis zu normalem Blut) durch Kapillarröhrchen floß, während zellenfreies Serum durch Zusatz von Galle angeblich keine Veränderung seiner Viskosität erlitt.

Daß die Galle auch ohne die Vermittelung einer Blutschädigung, unmittelbar auf den Muskel gebracht, in hohem Grade giftig ist, hatten schon ältere Beobachtungen von KÜHNE[660, 661]) und ALBERS[662]) an den Skelettmuskeln gezeigt. So leiteten auch SCHACK[663]) und RANKE[664]) die Schwächung des Herzens und die von ihr abhängig gemachte Pulsverlangsamung von einer unmittelbaren Schädigung der Herzmuskelfasern durch die im Blute kreisende Galle ab. Auch SPALITTA[660]) war der Ansicht, daß die Herzwirkung nicht mittelbar durch die Schädigung der roten Blutzellen, sondern durch die unmittelbare Wirkung der Gallensäuren auf das Herz selbst zustande komme. Die Angriffspunkte der Galle seien aber nicht die muskulären Teile, da Atropin, wie er meinte, die Wirkung der Galle auf das Herz verändere, sondern die Nervenfasern oder Nervenzellen des Herzens, die gereizt die Herztätigkeit hemmten. Ähnlich wie RÖHRIG, LANDOIS und SPALITTA nahm auch STEINER[248]) eine Lähmung der exzitomotorischen (Sinus-) Ganglien an, während LEGG[666]) und BLAY[667]) neben der Wirkung auf den motorischen Herznervenapparat noch eine Muskelschädigung gelten ließen. SCHIFF[668]) beschränkt sich auf die Angabe, daß die Gallensäuren konstant den Blutdruck herabsetzen, und daß bei folgender Durchschneidung der Vagi keine Zunahme des Blutdrucks und keine Steigerung der Pulsfrequenz eintrete.

Auch von klinischer Seite (EWALD. GROB, RIEGEL) wurde die Ansicht vertreten, daß der Vagus an dem Zustandekommen der Pulsverlangsamung unbeteiligt sei, und daß es sich bei letzterer um eine unmittelbare Wirkung der Gallensäuren auf das Herz handle.

Aus den angeführten Beobachtungen geht unzweifelhaft hervor, daß die Galle das Herz selbst zu schädigen imstande ist. Damit ist jedoch nicht gesagt, daß die unmittelbare Wirkung auf das Herz der einzige Weg ist, der der Galle zur Beeinflussung der Herztätigkeit zu Gebote steht.

Die Galle übt, wie neuere Untersuchungen von BIEDL und KRAUS[669]) gezeigt haben, einen erregenden Einfluß auf das Zentralnervensystem aus; BICKEL[670]) gibt speziell Reizung der Hirnrinde durch Galle an. LÖWIT[671]) hat nach Einspritzung von gallensaurem Natron in den peripheren Stumpf der Karotis bei kuraresierten Tieren Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung erhalten, welche nach Durchtrennung der Vagi einer Drucksteigerung und Pulsbeschleunigung Platz machten. Er stellt die Behauptung auf, daß das zentrale Vagusende bereits durch Gallensäuremengen erregt werde, durch welche am Herzen selbst noch keine Verlangsamung erzielt würde. Er schließt weiter, daß das Nervensystem ein weit empfindlicheres Reagens auf die Giftwirkung der Galle sei als das Muskelsystem mit Einschluß des Herzmuskels. LÖWIT gelangt danach zu der Ansicht, daß die im Ikterus auftretende Pulsverlangsamung hauptsächlich auf eine zentrale Vagusreizung zu beziehen sei.

Zu der gleichen Anschauung kam WEINTRAUD[672]), als er gelbsüchtigen Kranken mit Pulsverlangsamung subkutan Atropin einspritzte. Er konnte feststellen, daß sich der Pulsschlag beschleunigte, und erklärte deshalb die Pulsverlangsamung als die Folge einer Erregung des Vaguszentrums.

Die Ergebnisse von WEINTRAUD konnte MENDEZ (s. bei DUFOUR[673])) nicht bestätigen, indem er in fünf Fällen von Ikterus nur einmal die Pulsverlangsamung durch Atropin zum Verschwinden bringen konnte.

An der Hand klinischer Beobachtungen hat DUFOUR[673]) die Frage zu entscheiden versucht, ob die Galle bei der Erzeugung der Pulsverlangsamung auf die Innervation des Herzens oder unmittelbar auf den Herzmuskel wirke. Er entscheidet sich dafür, daß im Vordergrund die Muskelwirkung stehe, und stützt sich dabei auf die Befunde der Blutdruckerniedrigung, der Herzerweiterung, der Pulsverlangsamung und der mit derselben verbundenen Unbeständigkeit des Rhythmus.

In neuester Zeit sind zwei sorgfältige experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Galle auf das Froschherz bezw. auf das isolierte Warmblüterherz von BRANDENBURG bezw. von BRAUN und MAGER erschienen.

BRANDENBURG[675]) benutzte bei seinen Versuchen, die er an schwach kuraresierten Fröschen anstellte, die ENGELMANNsche Suspensionsmethode. Er ließ dabei gleichzeitig den Ventrikel und den Vorhof, bezw. den Venensinus ihre Bewegungen aufschreiben und untersuchte die isolierte Wirkung der Galle auf die genannten einzelnen Herzteile. Zu den Versuchen benutzte er teils gallensaures Salz, teils Blasengalle des Frosches, teils das Fel tauri depuratum der Pharmakopöe. (8—10 % Lösung von Fel tauri depuratum entspricht ungefähr der Zusammensetzung der genuinen Rindergalle.)

Die lokale Applikation von Galle auf den Venensinus äußert sich in einer sofortigen Veränderung der Schlagfolge des Herzens. Am blutgefüllten Herzen am intakten Tiere ist es schwierig, mit einer leicht diffundierenden Flüssigkeit wie der Gallenlösung eine streng umschriebene Wirkung zu erhalten. Es wurden daher zunächst Versuche am ausgeschnittenen, blutleeren (suspendierten) Herzen gemacht. Ein solches Herz, an seiner Wurzel befestigt, mit der Kammer suspendiert und am Venensinus mit

1 $^0/_0$ Lösung von Fel tauri depuratum benetzt, beschleunigt zunächst seine Schlagfolge während 3—5 Schlagperioden; danach verlangsamt sich der Herzschlag dauernd. Wird die Benetzung mit Gallenlösung fortgesetzt, so schlägt das Herz immer langsamer und bleibt schließlich stehen. Eine Erholung und Rückkehr zu dem anfänglichen Rhythmus pflegt auch nach Unterbrechung der Galleneinwirkung nicht mehr einzutreten.

Wird bei einem stark kuraresierten Frosche (bei dem die Reflexerregbarkeit des Herzens auf starke peripherische Reize vollständig erloschen ist — das Herz des normalen Tieres zeigt sich bekanntlich Reflexen von den verschiedensten Gebieten, insbesondere vom Darmkanale aus, sehr leicht zugänglich) das kräftig schlagende blutdurchströmte Herz suspendiert, und eine Spur Froschgalle oder ein wenig von einer 5—10 $^0/_0$ Lösung von Fel tauri depuratum mit einem feinen Pinsel vorsichtig auf eine kleine Stelle des Venensinus aufgebracht, so fängt das Herz fast sofort an, schneller zu schlagen. Die Beschleunigung geht nach wenigen Perioden vorüber und wird gefolgt von einer Verlangsamung, die stets eine viel längere Zeit andauert. Zerstörung des Zentralnervensystems ändert an dem Ablauf der Vorgänge nichts. Die Verlangsamung des Herzschlages durch Galle läßt sich durch Schädigung der verschiedensten Stellen des Venensinus und der großen Hohlvenen hervorbringen. Die Verlangsamung kann nicht durch Reizung der intrakardialen Hemmungsfasern bedingt sein, denn sie tritt in gleicher Weise auch am atropinisierten Herzen auf. Sie ist vielmehr bedingt durch die schädigende Wirkung der Galle auf die der automatischen Bewegung des Herzens vorstehenden Sinus- (Muskel-) Zellen. Die Schädigung wird auch erwiesen durch die Abnahme der Anspruchsfähigkeit der Muskelzellen für Reize; da, wo das Sinusgebiet unmittelbar von der konzentrierten Gallenlösung getroffen ist, ist die Muskelwand unerregbar, tot.

Bei der isolierten Einwirkung von Galle auf die Kammer oder Vorkammer tritt keine Verlangsamung (oder Beschleunigung) des Herzschlages ein. Dies stimmt überein mit dem Satze, daß das Tempo der Kontraktionen von Kammer und Vorkammer nicht von autochthon in diesen Herzteilen entstehenden Reizen, sondern von dem Tempo der Sinuskontraktionen abhängig ist. Es gelingt nur am blutleeren isolierten Herzen, die Wirkung streng auf die Kammer bezw. Vorkammer zu isosieren. Die einzige Wirkung der Galle ist in diesem Falle ein Schwächung der Systolen. Der von der konzentrierten Galle getroffene Muskelteil wird grau, trübe und verliert die Fähigkeit, sich zusammenzuziehen.

Um am blutdurchströmten Herzen die Schwächung der Kammersystolen zu erreichen, ist es nötig, reine Froschgalle oder stärkere Lösungen der gereinigten Ochsengalle zu verwenden und die Galle wiederholt aufzutragen, denn der blutdurchströmte, gut ernährte Kammermuskel ist gegen eine Schädigung seiner Leistung relativ sehr widerstandsfähig. Dabei ist aber Diffusion auf das empfindliche Sinusgebiet nicht zu vermeiden. Es treten vielfach bei diesen Versuchen Tempoänderungen ein, die nicht sofort nach dem Auftupfen der Galle, sondern allmählich nach einer Latenzzeit von einigen Sekunden einsetzen und dadurch das Sinusgebiet als den Ort ihrer Entstehung erkennen lassen.

Mit Hilfe von dünnen Gallenlösungen lassen sich auf reflektorischem Wege, von einer Darmschlinge oder auch von der Herzwand selbst aus, mannigfaltige Änderungen der Herztätigkeit hervorbringen, die sich in allen wesentlichen Punkten mit den Zuständen decken, die nach Tetanisieren einer Darmschlinge oder der Herzspitze am Herzen

erhalten werden (vgl. ENGELMANN, Über die Wirkungen der Nerven auf das Herz*)). Die Wirkung wird durch zentripetale Nervenfasern und das nervöse Zentralorgan vermittelt und ist von der Erhaltung dieser Bahnen abhängig.

Für das gute Gelingen der Versuche ist es erforderlich, den Frosch so schwach zu kuraresieren, daß die reflektorische Erregbarkeit des Herzens erhalten bleibt, und vor der Anwendung der Galle zunächst die Reflexerregbarkeit zu prüfen. Zweckmäßig geschieht die Prüfung durch kurzes Tetanisieren einer hervorgezogenen Darmschlinge, womit zugleich ein Maßstab für die Stärke und die Art der Reaktionsfähigkeit bei dem Tiere gewonnen wird, die allein aus der Art der Vorbereitung und aus der Menge des eingespritzten Kurare von vornherein nicht zu bestimmen sind. Bei der Anstellung der Versuche ist zu beachten, daß die reflektorische Erregbarkeit des Herzens durch rasch aufeinanderfolgende und stürmische Erregungen für längere Zeit abgestumpft wird.

Bei der Verwendung schwacher, etwa 1 % Lösungen von Fel tauri depuratum pflegt der Versuch sich in der Art zu gestalten, daß das Betupfen einer kleinen Stelle der Herzwand mit einer Spur der Lösung die Vorhofsystolen während der Dauer von 5—7 Herzperioden schwächt: reflektorische Vagusreizung. Die gleichen und mitunter noch länger anhaltende Reflexwirkungen auf das Herz lassen sich durch Betupfen einer Darmschlinge mit der Lösung hervorbringen. Für die einzelnen Herzabteilungen ist eine merkliche Verschiedenheit in der Empfänglichkeit für reflektorische Reize nicht nachzuweisen; für den Erfolg bleibt es gleich, ob die Kammerspitze oder der Venensinus mit einer dünnen Gallenlösung betupft wird.

Zur reflektorischen Schwächung der Vorhofsystolen genügt es also, eine Spur einer 1 % Lösung von Fel tauri depuratum auf einen beliebigen Teil der Herzwand aufzutragen; dagegen sind bei aufgehobener Reflexerregbarkeit zur Erzeugung der frühesten Zeichen der Gallenvergiftung, zur Beschleunigung bezw. Verlangsamung des Herztempos (s. oben), stärkere Lösungen selbst dann notwendig, wenn der Venensinus unmittelbar betupft wird. „Dies weist darauf hin, daß die durch Nerven vermittelte Regulation der Herztätigkeit empfindlicher gegen ändernde Reize reagiert als der im Herzen selbst gelegene Mechanismus“ (der nach den Anschauungen der myogenen Lehre in den Muskelfasern zu suchen ist).

Das durch Galle vergiftete Herz zeigt eine Änderung seines Verhaltens bezüglich der Reflexe auf sensible Reize (die bei schwachen sensiblen Reizen zunächst immer in einer kurzdauernden mäßigen Schwächung der Vorkammersystolen bestehen). „Es war im allgemeinen unverkennbar, daß während der Verlangsamung des Herzschlages durch Galle selbst schwache reflektorische Reizwirkungen sich vorwiegend in einer Verlängerung der Periodendauer geltend machten, während vor der Vergiftung Tempoänderungen nur bei stärkeren sensiblen Reizen erhalten wurden. Die Art, in der das Herz auf nervöse Einflüsse reagiert, wird durch die Wirkung der Galle auf das Herz geändert, sodaß es auf schwächende Reflexe vorwiegend mit einer Verlangsamung der Schlagfolge antwortet. Diese auffallende Neigung des Herzens weist auf die Möglichkeit hin, daß auch bei der Gelbsucht eine Wirkung des Vagus auf das Herz vor-

*) ENGELMANNs Archiv 1900, S. 315.

wiegend im Sinne einer Verlangsamung des Herzschlages zur Geltung kommen dürfte.“

Die Versuche, bei denen die Galle vom Blut aus auf das Herz wirkte (intravenöse oder subkutane Injektion), lieferten im wesentlichen die gleichen Ergebnisse, wie sie bei der äußeren Berührung der einzelnen Herzabteilungen mit Galle gewonnen wurden. Die Resultate gestalteten sich verschieden, je nachdem das Zentralnervensystem erhalten oder ausgeschaltet war. Das letztere geschah durch Zerstörung des Rückenmarks, durch Atropinisierung oder durch starke Kuraresierung. Bei derartig vorbereiteten Tieren bewirkte Injektion von Galle zunächst eine Beschleunigung der Herzschläge, die sich über 3—5 Perioden zu erstrecken pflegte, und darauf eine Herzverlangsamung, die sich innerhalb einiger Minuten zur vollen Höhe ausbildete und nach kürzerem oder längerem Bestehen zurückging, ohne eine Schädigung zu hinterlassen. Die Wirkung schwacher Giftmengen zeigt, daß der empfindlichste Teil des Herzens das Gebiet des Venensinus ist, von dessen Schlagfolge das Tempo der übrigen Herzteile abhängt. Nach der Einspritzung größerer Gaben beginnen gleichzeitig mit der Verlangsamung die Exkursionen der Vorkammern kleiner zu werden. Ihre unvollständigen Zusammenziehungen entleeren das Blut nicht mehr ausgiebig nach der Kammer hin, und ihre Wandungen dehnen sich zu dunkelblauroten Wülsten aus. Die Kammer besitzt eine größere Widerstandskraft als die Vorkammern, und ihre Systolen werden erst zu einer späteren Zeit geschädigt (0,05 g Fel tauri depuratum, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in die Bauchhöhle gespritzt, bringt bei mittelgroßen Eskulenten in ca. 30 Minuten Herzstillstand hervor).

Bei erhaltener reflektorischer Erregbarkeit reagiert das Herz in ganz anderer Weise gegen die im Blute kreisende Galle, als wenn sein Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem unterbrochen ist. Die Veränderungen sind viel sinnfälliger und mannigfaltiger; sie decken sich im wesentlichen mit den Zuständen, die am Herzen durch Tetanisieren einer Darmschlinge oder durch Betupfen des Darms mit Galle oder durch das Auftragen von Galle auf die Herzwand hervorgebracht werden. Bei der Einspritzung des Giftes in die Bauchvene ist die Wirkung der Galle in der unmittelbaren Erregung sensibler Herznerven zu suchen, die auf reflektorischem Wege in der Bahn des Vagus eine Reihe von Hemmungen der Herztätigkeit auslöst. Die reflektorischen Vaguswirkungen treten bereits bei Einführung von Giftmengen auf, die beim atropinisierten Tier ohne jede Einwirkung auf das Herz sind. Die Reizerscheinungen gestalten sich ziemlich mannigfaltig je nach dem Grade, in dem die Herzen für reflektorische Einflüsse zugänglich sind. Die empfindlichsten Teile des Herzens den schwächenden Reflexen gegenüber sind die Vorhöfe (s. oben). Bei der Einspritzung stärkerer Giftlösungen kommt es zu gänzlicher Unterdrückung der Vorkammerschläge, zu Leitungshemmungen, zu Kammerstillstand und zu Pausenverlängerungen. In diesen Fällen treten zu den Herzstörungen, die durch die Reizung sensibler Herznerven vermittelt werden, noch die Änderungen, die durch die unmittelbare Schädigung der Muskelfasern des Sinusgebietes verursacht werden, und die sich dadurch anzeigen, daß nach der Erschöpfung des Vagusreflexes das Herz nicht zu seinem anfänglichen Rhythmus zurückkehrt, sondern in verlangsamtem Tempo weiterschlägt.

Die Erscheinungen, die ein unter Gallenwirkung absterbendes Herz darbietet, unterscheiden sich in nichts Wesentlichem von denen, die durch

andere Herzgifte hervorgerufen werden. Die Vorkammern werden in ihrer Kontraktilität geschädigt und durch das angestaute Blut ausgedehnt. Allmählich beginnt die Kontraktilität der Kammer sich zu verändern, und der Kammermuskel wird blaß und trübe und schrumpft. Die Frequenz der Herzschläge sinkt; die Pause zwischen Beginn der Vorhof- und der Kammerkontraktion wird immer länger. Infolge der Erschwerung der Reizleitung kommt es wie bei so vielen anderen Herzgiften zu Halbierung des Kammerrhythmus. Neben der Abnahme der Kontraktilität und Reizleitung wird auch eine Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit für künstliche Reize beobachtet, sodaß ein Reiz, der anfangs mit Sicherheit eine Extrasystole auslöst, mit dem Fortschreiten der Vergiftung unwirksam wird. Das durch Galle stark geschwächte und verlangsamte Herz kann durch Nebennierenextrakt (s. diesen) wieder zu kräftigen, raschen Kontraktionen gebracht werden.

Brandenburg bezeichnet als Hauptergebnisse seiner Untersuchungen über Gallenwirkung am Frosch (deren Resultate er auch auf den Warmblüter übertragen wissen will) eine Schädigung der Muskelzellen des Sinusgebietes (in denen er in Übereinstimmung mit der Engelmannschen Lehre die Erzeuger der rhythmischen Bewegungsreize für das Herz sieht) und eine durch Reizung der sensiblen Nervenendigungen (im Herzen und anderen Gebieten) hervorgerufene reflektorische Vagusreizung. Ob außerdem noch eine Reizung des Vaguszentrums vorhanden sei, vermag er nach seinen Versuchen am Frosch nicht zu entscheiden.

Braun und Mager[676]) haben die Wirkung der Galle auf das isolierte Säugetierherz (Langendorffsches Präparat) untersucht. Sie benutzten wässerige Lösungen von Fel tauri, Natrium glycocholicum und Natrium taurocholicum. Die Wirkung dieser drei Präparate war vollkommen identisch. Sie bestand zunächst in einer Einwirkung auf die Koronargefäße, welche verengt wurden und eine nur sehr viel geringere Menge Blut-Nährlösung durchfließen ließen (wahrscheinlich spielt hier die Vermehrung der Viskosität durch den Gallenzusatz eine Rolle). Bei großen Dosen bildete sich eine zunehmende Verkürzung des Herzens und schließlicher systolischer Stillstand des Ventrikels aus. Diese Erscheinungen waren nicht etwa durch die Verminderung der Koronarzirkulation bedingt, denn sie traten auch ein, wenn die letztere durch Injektion von Atropin oder Koffein (die die Koronargefäße erweitern) wieder gehoben wurde. Bei kleineren Dosen bildete sich neben Abnahme der Kontraktionshöhe eine ausgesprochene Verlangsamung des Herzschlages aus. Diese Verlangsamung trat auch an atropinisierten Herzen ein; sie ist also nicht etwa durch Erregung der intrakardialen Vagusendigungen bedingt. Sie ist vielmehr als Effekt einer Muskelwirkung anzusehen, die gleichzeitig die Abschwächung der Kontraktionen und den schließlichen systolischen Stillstand bedingt.

3. Analeptika des Herzens.

Als Analeptika des Herzens bezeichnen wir Mittel, die das Herz, insbesondere das geschädigte, erkrankte Herz — für eine kurze Zeit wenigstens — zu gesteigerter Tätigkeit anzuspornen vermögen. Die Leistung des Herzens nimmt bekanntlich durch einen höchst wunderbaren Mechanismus sofort zu, wenn ihm — z. B. durch Verengerung der Gefäße — größere Widerstände zu überwinden gegeben werden. Die durch

gefäßverengernde bezw. das vasokonstriktorische Zentrum reizende Mittel hervorgerufene Drucksteigerung wird in dem nächsten Kapitel besprochen werden. Das Herz kann fernerhin zu gesteigerter Tätigkeit veranlaßt werden, wenn ihm von dem Zentralnervensystem her — durch die augmentatorischen Nerven — verstärkte Impulse zugeschickt werden. Über Wirkungen auf die extrakardialen Nerven wird in einem folgenden Abschnitt dieses Kapitels gehandelt werden. Hier besprechen wir diejenigen Pharmaka, die durch direkten Einfluß auf das Herz selbst dieses zu vermehrter Leistung anzuregen vermögen. Dies tut in ausgesprochenem Maße die Digitalis. Aber die Digitalis und die verwandten Präparate wirken nicht unmittelbar nach der Applikation; es pflegen mehrere, 12 – 24 Stunden zu vergehen, ehe ihre Wirkung hervortritt. Wenn es darauf ankommt, eine plötzlich eingetretene Herzschwäche (bei Infektionen, Intoxikationen etc.) rasch zu überwinden, so bedient man sich nicht der Digitaliskörper (über diese s. den nächsten Abschnitt), sondern der im nachstehenden zu schildernden „Herzreizmittel im engeren Sinne“.

Kampfer. Als das wichtigste Herzanaleptikum ist wohl der Kampfer anzusehen. Seine günstige Wirkung bei Herzschwäche ist durch tausendfältige klinische Erfahrung sichergestellt.

Die Wirkung des Kampfers auf den Kreislauf wurde zum ersten Male von HEUBNER[677]) untersucht. Die Experimente HEUBNERS sind zum großen Teile am Froschherzen ausgeführt. HEUBNER fand, daß, wenn man einem Frosch mit bloßgelegtem Herzen eine Kampferemulsion in einen Lymphsack injiziert, eine deutliche Verlangsamung der Herzschläge eintritt, wobei das Herz anscheinend kräftigere Kontraktionen vollführt. Bei Hunden und Kaninchen hat HEUBNER auf Injektion sehr schwacher wässeriger Kampferlösung (1:1000) keine Beeinflussung des Blutdruckes gesehen. HEUBNER schloß aus seinen Froschversuchen, daß der Kampfer ein Reizmittel für das Herz sei.

HARNACK und WITKOWSKI[678]) machten folgende Beobachtungen: Bringt man Frösche unter eine Glocke, an deren Wänden Kampfer fein verteilt ist (durch Verdunsten einer ätherischen Kampferlösung), so beobachtet man anfänglich an den Tieren eine Erregung, die sich in Unruhe, Umherspringen etc. äußert; bald aber werden die Bewegungen der Tiere träge, und allmählich bildet sich ein vollständiger Lähmungszustand aus. Konvulsionen treten nicht ein (während bei Säugetieren der Kampfer heftige epileptiforme Konvulsionen verursacht), dagegen starkes fibrilläres Muskelzucken. Die Atmung sistiert bald. Legt man jetzt das Herz frei, so nimmt man wahr, daß dasselbe mit dunklem Blut gefüllt ist, dabei aber sehr kräftig pulsiert, wobei die Frequenz meist etwas erhöht ist, während durch größere Dosen Kampfer eine Abnahme der Pulsfrequenz herbeigeführt wird. In diesem Zustand bewirkt Muskarin oder künstliche Vagusreizung keinen Herzstillstand; umgekehrt wird der Muskarinstillstand des Froschherzens durch Kampfer aufgehoben. Die Art der Aufhebung ist dabei langsam und allmählich, und die Herzaktion wird nicht zur normalen Frequenz und Intensität zurückgeführt. Letzteres erreicht man hingegen sofort, wenn man nun noch Atropin appliziert. Bei Fröschen, die mit Kampfer vergiftet sind, bewirkt Vagus- bezw. Sinusreizung nur noch eine Verlangsamung, keinen Stillstand der Herzaktion. Aus der Tatsache, daß bei Kampferwirkung weder Muskarinwirkung, noch Vagus- oder Sinusreizung Herzstillstand hervorbringt, und daß ander-

seits der Kampfer den Muskarinstillstand aufhebt, schließen HARNACK und WITKOWSKI, daß der Kampfer den Herzmuskel in Erregung versetzt.

WIEDEMANN[679]) bestätigte die Beobachtungen von HEUBEL bezw. HARNACK und WITKOWSKI und fügte folgendes hinzu: „Wenn der Kampfer als direkter Reiz auf den Herzmuskel wirken soll, so muß, ähnlich wie es HARNACK und WITKOWSKI für das Physostigmin dargetan haben, der durch Muskarin hervorgerufene und durch Kampfer aufgehobene Herzstillstand sich in kurzer Zeit wieder einstellen, wenn man auf den Herzmuskel ein muskellähmendes Gift einwirken läßt. Anderseits muß der wieder eingetretene Herzstillstand durch Atropin völlig aufgehoben werden." Eine Reihe nach dieser Anordnung angestellter Versuche, wobei als muskellähmendes Gift das weinsaure Kupferoxydnatrium angewendet wurde, ergaben das erwartete Resultat und bestätigten den von HARNACK und WITKOWSKI gemachten Schluß, daß der Kampfer als direktes Reizmittel auf den Herzmuskel wirke.

WIEDEMANN hat weiterhin an Säugetieren Blutdruckversuche ausgeführt. Dieselben zeigten „eine energische Wirkung des Kampfers auf die Zirkulation, indem nach größeren Gaben zugleich mit dem Auftreten von Krämpfen auch eine bedeutende Blutdrucksteigerung konstatiert werden konnte". Auch nach Ausschluß der Krämpfe durch Kuraresierung blieb die Blutdrucksteigerung durch Kampfer bestehen. Bei kuraresierten wie bei nicht-kuraresierten Tieren zeigten sich bei der Kampferwirkung (Einbringung von 1,5—2,0 g Kampfer in Emulsion in den Magen von Katzen) höchst eigentümliche Schwankungen der Blutdruckkurve. Der bis dahin unveränderte Blutdruck stieg plötzlich auf eine bedeutende Höhe, fiel langsam ab, blieb eine Zeitlang auf der Normalhöhe, stieg wieder hoch an, fiel langsam ab etc. „Diese in unregelmäßigen Intervallen wiederkehrende Blutdrucksteigerung hat mit den sog. TRAUBE-HERINGschen Wellen nichts zu tun, indem für die letzteren das regelmäßige, rhythmisch-wellenförmige Steigen und Fallen charakteristisch ist, während bei den Kampferkurven die Erhebungen in unregelmäßigen Perioden der normalen Druckkurve gleichsam aufgesetzt sind."

WIEDEMANN stellte schließlich Versuche an Kaninchen an, denen die Medulla oblongata vom Rückenmark abgetrennt war. „Bei diesen Versuchen stellte sich keine Steigerung, sondern eine kontinuierliche, langsame Abnahme des Blutdruckes heraus, wie sie nach Rückenmarksdurchschneidung vorzukommen pflegt, und zwar fiel der Blutdruck nach der Kampferinjektion (5 g) bei dem einen Kaninchen im Laufe von ca. 40 Minuten von 49 mm Hg auf 25 mm Hg, bei einem anderen Kaninchen in ca. 25 Minuten von 123 mm Hg auf $7^1/_2$ mm Hg." Durch das Experiment mittels Rückenmarkdurchschneidung ist die Abhängigkeit der Kampferblutdrucksteigerung von der Reizung des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata (beim unversehrten Tier) erwiesen. „Ob das Absinken des Blutdruckes nach der Kampferinjektion bloß auf die Rückenmarkdurchschneidung zurückzuführen ist, oder ob entsprechend der allgemeinen lähmenden Wirkung des Kampfers auch die vasomotorischen Zentren des Rückenmarks gelähmt werden, muß dahingestellt bleiben".

Eine Lähmung der Gefäßnervenzentra ist beim Frosch zu beobachten. „So konnte z. B. nach Injektion einer Kampferemulsion in den Lymphsack eines Froches meist schon nach wenigen Minuten eine deutliche Erweiterung der Mesenterialgefäße unter dem Mikroskope festgestellt

werden." „Bei Säugetieren sind die Kampfermengen, welche vom Magen aus gleichzeitig in das Blut gelangen, offenbar zu gering, um Lähmungserscheinungen am Gefäßnervenzentrum hervorzurufen. (Bei Hunden wird der Kampfer außerordentlich rasch im Organismus umgewandelt: bei mittelgroßen Hunden konnten innerhalb 12 Stunden 16—20 g Kampfer ohne Andeutung einer Gift- oder sonstigen Wirkung verfüttert werden.) — Bei Hunden gewonnene Blutdruckkurven zeigten keine so deutliche Veränderung des Blutdruckes wie die von Katzen und Kaninchen."

Eine Wirkung des Kampfers auf das Herz ließ sich an Säugetieren nicht nachweisen. Weder zeigte die Pulsfrequenz eine konstante Veränderung, noch konnte eine Reizung des Herzens (wie an Fröschen) konstatiert werden. Diese hätte jedenfalls bei den Versuchen mit Rückenmarkdurchschneidung eine Blutdrucksteigerung zur Folge haben müssen, während sie gerade in diesem Falle ausblieb. (Zu große Dosen?!)

Endlich stellte es sich heraus, daß, wenn man Katzen vor der Einverleibung von Kampfer beide Vagi durchschneidet, selbst bei großen Kampfergaben jede Blutdrucksteigerung ausbleibt. (!) Dagegen findet hier — wie auch sonst nach großen Kampferdosen — eine allmähliche Abnahme des mittleren Druckes statt.

Über die Einwirkung des Kampfers auf das isolierte Herz (vom Frosch) hat Maki Untersuchungen angestellt[680]). Er arbeitete mit dem Williamsschen Apparat. Zur Speisung des Herzens diente durchlüftetes, defibriniertes Kaninchen- oder Kalbsblut (1 Teil Blut : 2 Teile 0,6% NaCl-Lösung). Mit dieser Blutmischung wurde fein verriebenes Kampferpulver anhaltend geschüttelt, und solches Blut dem Nährblut zugesetzt. Die Versuche zeigten, daß der Druck im Manometer 5—6 Minuten nach der Zufuhr von Kampfer (oder auch von Kampherol, einem Oxydationsprodukt des Kampfers) stieg und darauf nach einigen Minuten wieder sank. Dieses Ansteigen und Abfallen des Blutdruckes wiederholte sich mehrere Male, dauerte aber aber nie lange. „Es ist in fast allen Versuchen charakteristisch, daß der Blutdruck einige Minuten nach der Applikation des Kampfers unter die Norm sinkt und dann unter kräftigen Pulsationen des Herzens sofort steigt; je mehr Kampfer angewendet ist, desto mehr sinkt der Blutdruck gleich nach Einführung desselben unter schwachen Pulsationen des Herzens unter die Norm herab, und desto mehr steigt er nach einigen Minuten unter energischen Kontraktionen des Herzens, wobei dieses fast übermäßig sich ausdehnt." Die Frequenz der Herzschläge nimmt bedeutend ab, während das Herz große Pulsationen macht. Bei kleinen Dosen ist diese Abnahme der Pulsfrequenz nicht konstatiert, während der Blutdruck ohne vorherigen Abfall sofort steigt. Der sofortige bedeutende Abfall des Blutdruckes nach großen Dosen ist wohl durch „plötzliche Überreizung des Herzens" zu erklären.

Maki hat auch Blutdruckversuche an Säugetieren (Kaninchen und Katzen) angestellt, und zwar einerseits an kuraresierten Tieren (zum Ausschluß der Krämpfe), anderseits an tief chloralisierten Tieren (um die Wirkung des Kampfers auf das Gefäßsystem auszuschalten).

Die Versuche zeigten sowohl bei chloralisierten als auch bei kuraresierten Tieren bedeutende, dauernde Steigerung des Blutdrucks. Die Blutdrucksteigerung war jedoch zuweilen undeutlich, wenn nämlich über 1 g Kampfer in den Magen injiziert wurde; es traten dann öfter Konvulsionen ein, und dabei entstanden Schwankungen des Blutdrucks. Jedoch ließ sich hier sicher konstatieren, daß, wenn man das Tier vorher ziemlich stark chloralisiert hatte und sodann 0,5—1,0 g Kampfer in den

Magen einführte, der Blutdruck dauernde Steigerung zeigte. „Da der Kampfer auch an chloralisierten Tieren, deren Gefäßnervenzentra gelähmt sind, den Blutdruck steigert, so kann man annehmen, daß diese Steigerung von einer direkten Erregung des Herzens abhängig ist."

Zu anderen Resultaten wie MAKI — wenigstens was die Wirkung des Kampfers auf das Froschherz anbetrifft — kam ALEXANDER-LEWIN[681], der wie MAKI am WILLIAMSschen Apparate arbeitete. LEWIN sättigte ebenfalls Blutmischung (1 Teil defibriniertes Kalbsblut + 2 Teile 0,6 % NaCl-Lösung) durch Schütteln mit Kampfer, worauf das — filtrierte — Blut stark nach Kampfer roch. Seine Versuche zeigten nun, „daß sogar ganz geringe Mengen von Kampfer nicht nur die Pulsfrequenz stark herabsetzen, sondern auch die absolute Kraft des Herzmuskels und die Pulsvolumina erheblich vermindern. Dabei nimmt die absolute Kraft und das Pulsvolumen früher als die Pulsfrequenz ab, sodaß, wenn man den Kampfer nur kurze Zeit einwirken läßt, die absolute Kraft und das Pulsvolumen heruntergehen, während die Pulsfrequenz noch normal bleibt; ersetzt man dann rasch das „vergiftete" Blut durch „reines" Blut, so tritt die Abnahme der Pulsfrequenz dennoch ein, während die absolute Kraft und das Pulsvolumen schon wieder fast die normale Höhe erreicht haben." Die Verlangsamung der Herzaktion hängt nicht von einer Erregung der Hemmungsganglien des Herzens ab, weil Zusatz von einigen Milligrammen Atropin zum Kampferblut das Versuchsergebnis nicht im mindesten änderte. „Diese reine Muskelwirkung des Kampfers besteht, wie es scheint, darin, daß die Elastizitätsverhältnisse der Muskelsubstanz bedeutend verändert werden. Ein mit Kampfer vergiftetes Froschherz erscheint auch beim Anfassen deutlich fester und strammer als ein gesundes." Wurde die Vergiftung des Herzens vom Epikard aus — durch Kampferlösung, durch Kampferdämpfe oder durch Eintauchen in Kampferblut — herbeigeführt, so fand bloß eine Verlangsamung der Herzaktion statt, und zwar hauptsächlich durch Verlängerung der Systole. Eine nennenswerte Vergrößerung des Pulsvolumens, aus der man auf eine verstärkte Herzarbeit schließen könnte, war nicht zu konstatieren. Bei Steigerung des auf der Herzinnenwand lastenden Druckes (z. B. durch Höherstellen des das Herz speisenden Blutreservoirs), wodurch dem Herzen die diastolische Ausdehnung erleichtert wird, gerät das Herz in lebhaftere Kontraktionen, und die Pulse werden deutlich höher. (Ähnliche Veränderungen der Elastizitätsverhältnisse des Herzmuskels werden auch bei Digitalisvergiftung beobachtet [s. den folgenden Abschnitt]).

LEWIN hat ferner Blutdruckversuche am Warmblüter (Kaninchen) angestellt, und zwar, wie MAKI, am tief chloralisierten Tiere. Der Kampfer wurde entweder als Emulsion in den Magen oder als $^1/_2$ % Lösung in 10—20 % Alkohol in die Vene injiziert. „Wenn es gelänge, an Tieren, bei denen das Gefäßsystem vollständig erschlafft ist, und der Blutdruck nur noch durch die Tätigkeit des Herzens unterhalten wird, durch Kampfer eine namhafte Blutdrucksteigerung zu erzielen, so wäre dies ein überzeugender Beweis einer direkt erregenden Wirkung des Kampfers auf das Herz." In der Tat zeigten die Versuche, daß einige Zeit nach Einführung des Kampfers eine ganz erhebliche Steigerung des Blutdrucks eintrat, welche nicht selten das Doppelte der ursprünglichen Höhe betrug. Beim Einführen des Kampfers in den Magen dauert die Wirkung längere Zeit an; beim Einspritzen in die Vene geht sie bald vorüber (wohl wegen der raschen Umwandlung des Kampfers im Körper). — Außer der Höhe des Blutdrucks veränderte der Kampfer auch den

Charakter der Pulskurve; die einzelnen Kontraktionszacken wurden viel größer und höher. — Da der Kampfer die vasomotorischen Zentren stark reizt, so wirkt er dem Chloralhydrat entgegen, und wenn das Tier nicht allzutief chloralisiert ist, so kann die interessante Erscheinung eintreten, daß Erstickung durch Unterdrückung der Respiration, welche am chloralisierten Tier vor der Kampferwirkung keine oder so gut wie keine Blutdrucksteigerung herbeizuführen vermochte, auf der Höhe der Kampferwirkung und der damit verbundenen Blutdrucksteigerung eine ganz bedeutende weitere Blutdrucksteigerung erzeugte, nach Ablauf der Kampferwirkung aber wieder machtlos wurde.

Pässler[682]) hat in einer im nächsten Kapitel ausführlich zu besprechenden Versuchsreihe die Wirkung des Kampfers auf den daniederliegenden Blutdruck künstlich infizierter Tiere (Kaninchen) geprüft. Danach erfährt die Funktion des vasomotorischen Zentrums selbst bei weit vorgeschrittener Gefäßerschlaffung durch den Kampfer eine deutliche Besserung. Als wichtigen Vorzug des Kampfers vor anderen Mitteln führt Pässler die lange Dauer der günstigen Wirkung an, die in gewissen Fällen um mindestens die Hälfte länger anhielt als die Digitaliswirkung. Die Leistungsfähigkeit des Herzens soll der Kampfer nicht vermehren; Pässler schließt dies aus Versuchen, bei denen er die Aorta komprimierte und die hierauf erfolgte Drucksteigerung maß: diese Drucksteigerung war auf Kampferinjektion nicht höher als ohne Kampfer.

Entscheidende Versuche über die Wirkung des Kampfers auf das Säugetierherz konnten nur am isolierten Säugetierherzen angestellt werden. Solche Versuche hat Gottlieb ausgeführt[683]). Nach Gottlieb „ändert Kampfer an der normalen Leistung der einzelnen Systolen nichts; bei einem pathologischen Versagen des Herzens steigert er aber die Anspruchsfähigkeit oder Erregbarkeit, sodaß das Herz zu neuen Leistungen fähig wird". Gottlieb arbeitete am nach Bock isolierten Herz-Lungen-Koronarkreislauf von Kaninchen. Es gelang ihm hier, die erregende Wirkung des Kampfers deutlich nachzuweisen. „Wenn das Herz, durch Überanstrengung insuffizient gemacht, immer langsamer und arhythmisch schlägt, sodaß der Blutdruck im reduzierten Kreislauf zur Abszisse absinkt, so ist es möglich, durch Injektion von mit Kampfer gesättigtem Blute neue und kräftige Kontraktionen hervorzurufen. In einem Falle verzeichnete das Manometer bereits 43 Sekunden keinen Puls mehr; nach Kampfer begann das Herz wieder zu schlagen, und nach einiger Zeit stellte sich wieder rhythmische und energische Herzaktion ein. Der Kampfer beeinflußt nicht allein indirekt als Vasomotorenmittel das Herz, sondern steigert auch direkt seine Erregbarkeit."

In neuester Zeit hat Winterberg[688]) — offenbar mit aller Sorgfalt angestellte — Versuche mitgeteilt, deren Resultate aber den bisherigen Beobachtungen wie auch der klinischen Erfahrung durchaus widersprechen. Winterberg hat zunächst Blutdruckversuche angestellt, um die Ursache der von Wiedemann beschriebenen Blutdruckschwankungen (s. oben) zu ermitteln. Winterberg beobachtete nach subkutaner oder stomachaler Beibringung von 1,5 g Kampfer pro 1 kg Tier genau dieselben Blutdrucksteigerungen wie Wiedemann; jede dieser Drucksteigerungen aber war von einem Krampfanfall begleitet oder folgte einem Anfall von Krämpfen oder wenigstens von Zuckungen nach. Niemals wurde beobachtet, daß eine Erhöhung des Blutdruckes für sich allein ohne vorausgegangene motorische Reizerscheinungen aufgetreten wäre. Bei kuraresierten Tieren zeigte sich, daß 5—10 Minuten nach der Kampfer-

injektion die Blutdruckkurve in unregelmäßigen Perioden Wellen zu bilden begann, die bald denselben Charakter aufwiesen wie die beim unversehrten Tiere beobachteten. Aber in allen Fällen, wo diese periodisch sich wiederholenden Drucksteigerungen sich ausbildeten, traten dieselben — bei gerade nur bis zum Sistieren der spontanen Atmung getriebener Kuraresierung — stets nur im Gefolge motorischer Reizerscheinungen auf. Wurden die letzteren, die in fibrillären und faszikulären Zuckungen bestanden, durch weitere Kuraresierung unterdrückt, so waren auch die sie im gleichen Rhythmus begleitenden Blutdruckwellen spurlos verschwunden. Damit ist die — ja sehr befriedigende — Erklärung gegeben, daß die bei Kampfer auftretenden Blutdrucksteigerungen von periodisch auftretenden Krampfanfällen bezw. Muskelzuckungen abhängen. WINTERBERG beobachtete außerdem, daß, abgesehen von den periodischen Drucksteigerungen, eine allmähliche Abnahme des mittleren Blutdruckes stattfand, die sich um so rascher vollzog und um so bedeutender erschien, je größere Kampfermengen den Tieren beigebracht wurden, und je günstigere Resorptionsbedingungen vorhanden waren. Aus den von WIEDEMANN (s. oben) mitgeteilten Tabellen geht ein allmähliches beständiges Abfallen des mittleren Druckes (auf Beibringung freilich recht beträchtlicher Kampferdosen) hervor. WIEDEMANN hatte angegeben, daß nach Durchschneidung beider Vagi jede Blutdrucksteigerung nach Einverleibung von Kampfer ausbleibe. Diese Angabe konnte WINTERBERG nicht bestätigen; auch bei durchschnittenen Vagis traten im Verein mit periodischen Zuckungen periodische Blutdrucksteigerungen ein.

Spritzte WINTERBERG Tieren Kampferblut (d. h. durch Schütteln mit Kampfer gesättigtes Blut) intravenös ein, so erfolgte zuweilen auf kleine Dosen ein vorübergehendes Steigen des Blutdruckes, auf etwas größere Dosen regelmäßig ein Absinken des Druckes. Durch Vergrößerung der Kampferdosis läßt sich der Blutdruck nicht über eine gewisse, ziemlich rasch erreichte Grenze herabdrücken, dagegen wird die Dauer der Drucksenkung durch größere Giftmengen wesentlich verlängert. Die Pulsfrequenz bleibt während der Drucksenkung meist unverändert; in einzelnen Fällen kommt es jedoch im weiteren Verlaufe derselben zu einer bedeutenden Abnahme der Schlagzahl des Herzens.

Die konstante Folge der Darreichung von Kampfer ist also nach WINTERBERG Sinken des arteriellen Druckes. Schon WIEDEMANN (s. oben) hatte beim Frosch auf subkutane Injektion von Kampferemulsion eine deutliche Erweiterung der Mesenterialgefäße festgestellt. STOCKMANN[687]) fand bei Durchströmung isolierter Organe mit dem dem Kampfer nahe verwandten Borneol eine auffallende Erweiterung der Gefäße. WINTERBERG hat, um zu entscheiden, ob die Ursache des Druckabfalles ihren Angriffspunkt im Zentrum oder in der Peripherie besitzt, sämtliche Hirngefäße (bei der Katze) ligiert und dann Kampferblut injiziert. Auch nach Ausschaltung des Gehirns und des verlängerten Markes aus dem Kreislauf erfuhr auf Kampferblutinjektion der Blutdruck die typische Drucksenkung. Die Ursache der Drucksenkung ist also eine periphere. WINTERBERG hat weiterhin nach dem Verfahren von FR. PICK (s. nächstes Kapitel, „Methodol. Teil") die Ausflußmenge aus verschiedenen Gefäßgebieten geprüft. Er fand, daß infolge der Kampferwirkung die Ausflußgeschwindigkeit aus der Vena femoralis und jugularis bedeutend erhöht wird, während die Ausflußmenge aus den Darmgefäßen eher eine, wenn auch nicht bedeutende Verminderung erfährt. Diese Tatsachen weisen einerseits auf eine erhebliche Erweiterung der Strom-

bahn im arteriellen Zuflußgebiete der Vena femoralis und jugularis hin und berechtigen anderseits dazu, die geringe Verminderung der Ausflußmenge aus den Darmvenen nicht als Ausdruck einer Kontraktion der entsprechenden Arterien, sondern als Folge der verminderten Stromgeschwindigkeit wegen Absinken des Druckes (bei gleichbleibender Gefäßweite) zu betrachten.

Die durch den Kampfer erzeugte Vasodilatation ist unter Umständen so deutlich ausgesprochen, daß sie sich selbst gegen einen hohen Blutdruck Geltung verschaffen kann. Wenn durch Injektion von $^1/_2$ mg Adrenalin der Blutdruck mächtig in die Höhe getrieben ist, und nun eine relativ kleine Kampfergabe injiziert wird, so knickt die Blutdruckkurve in einer scharfen Kehre ab.

Um Auskunft über die Wirkung des Kampfers auf das Herz des Warmblüters zu erhalten, wiederholte Winterberg die Versuche von Maki und Alexander-Lewin am chloralisierten Tiere. Die Tiere (Kaninchen) erhielten entweder den Kampfer in Emulsion in den Magen oder $^1/_2$ g Kampfer in 20,0 Alkohol +80,0 Wasser (langsam unter beständigem Umrühren zugesetzt) gelöst intravenös. In keinem einzigen der 12 Versuche war, nachdem der Blutdruck durch Chloralhydrat auf 20—30 mm Hg herabgedrückt war und dieses Niveau durch längere Zeit innegehalten hatte, eine irgend erhebliche Blutdrucksteigerung durch Kampfer zu beobachten. Gewöhnlich sank der Blutdruck trotz der Kampferapplikation kontinuierlich weiter ab, oder er blieb unbeeinflußt auf derselben Höhe stehen. Ganz geringfügige Erhöhungen des Druckes von höchstens 10 mm Hg wurden zweimal beobachtet, doch traten solche auch ohne Darreichung von Kampfer auf, besonders dann, wenn die Chloralisierung verhältnismäßig rasch ausgeführt worden war.

Die völlige Erschlaffung des Gefäßsystems und die ausschließliche Regulierung des Blutdruckes durch die Herztätigkeit läßt sich einfacher erreichen und von dem Einwande schwankender und abklingender Giftwirkung befreien, wenn sie durch Abklemmung sämtlicher Hirnarterien herbeigeführt wird. (Das vasomotorische Zentrum wird hierbei, wie sämtliche andere Zentren, erst gereizt und dann gelähmt). Diese Methode wurde bei sechs Kaninchen angewendet, denen nach Erreichung des paralytischen Druckniveaus Kampfer zweimal mit der Einblasungsluft, einmal in den Magen und dreimal intravenös beigebracht wurde. Alle diese Experimente hatten ein völlig negatives Ergebnis mit Ausnahme eines Falles, wo nach Injektion der alkoholisch-wäßrigen Kampferlösung im unmittelbaren Anschluß an dieselbe eine deutliche Steigerung des Blutdruckes auftrat. Es stellte sich aber heraus, daß dieselbe in ganz gleicher Weise zum Vorschein kam, wenn zur Kontrolle 20% Alkohol allein, ohne Zusatz von Kampfer, eingespritzt wurde.

Winterberg hat schließlich den Gottliebschen Versuch (s. oben) am Hering-Bockschen Präparate wiederholt, d. h. er suchte, wenn das Herz durch Überanstrengung etc. insuffizient geworden war, durch Injektion von Kampferblut neue, kräftige Kontraktionen hervorzurufen. Dies ist Winterberg nach seiner Angabe nie gelungen. Auch wenn die Beibringung von Kampfer etwas früher, bei Druckwerten zwischen 20 und 40 mm Hg, erfolgte, trat eine klare Wirkung nicht zutage, während kleine Dosen von Ammoniak oder Adrenalin noch sehr beträchtliche Drucksteigerungen hervorriefen. In einzelnen Fällen trat am Hering-Bockschen Präparate ein deutlicher Abfall des Blutdrucks zutage, wenn die Kampferinjektion erfolgte, solange der Blutdruck noch nicht zu tief

gesunken war. Das Fallen des Blutdruckes machte sich gewöhnlich als ziemlich seichte, mehr oder weniger rasch vorübergehende Einsenkung bemerkbar; bisweilen jedoch zeigte sich eine rasch eintretende, tiefe Depression. (In zwei Fällen wurde die Entwicklung eigentümlicher, periodischer Blutdruckschwankungen beobachtet.) Die Versuche an dem HERING-BOCKschen Präparat ergaben also — im Widerspruch zu allen bisherigen experimentellen und klinischen Beobachtungen — eine Schädigung des Warmblüterherzens durch den Kampfer!

WINTERBERG hat ferner Versuche an den bloßgelegten Herzen von Katzen nach dem KNOLLschen Suspensionsverfahren (Registrierung der Bewegung der vier Herzabschnitte) ausgeführt; gleichzeitig wurde der Druck in der Karotis registriert; die Tiere waren gut kuraresiert. Es wurde konstatiert, daß die durch kleine oder mittlere Kampfergaben hervorgerufene Blutdrucksenkung zustande kommt, ohne daß an den vier Herzabteilungen irgendwelche Abweichungen von der normalen Tätigkeit bemerkbar werden.

WINTERBERG hat auch Versuche am ausgeschnittenen, künstlich durchbluteten, überlebenden Katzenherzen („LANGENDORFFsches Präparat") angestellt. Die Ergebnisse waren nicht konstant. Nie aber ergab sich Verstärkung der Herzkontraktionen. Kleine Dosen (Zusatz von mit Kampfer geschütteltem Blut) ließen daß Herz unbeeinflußt; große Dosen riefen eine Schädigung desselben hervor, die im wesentlichen in einer Verkleinerung der Amplitude und in einer Verlangsamung der Schlagfolge bestand.

Schließlich hat WINTERBERG nach dem v. BASCHschen Verfahren gleichzeitig den Druck in der Aorta und im linken Vorhof gemessen, um zu ermitteln, ob der „Quotient der Herzarbeit" $\frac{\text{Aortendruck}}{\text{linker Vorhofdruck}}$ (s. S. 875) sich bessere oder verschlechtere. Für die Annahme einer Begünstigung der Herzarbeit unter der Einwirkung des Kampfers fehlte nach diesen Versuchen jeder Anhaltspunkt. „Aber auch eine Schädigung des Herzens durch die Einverleibung kleiner und mittlerer Kampfergaben ist nicht nachweisbar, weil die Kurven des Aorten- und Vorhofdruckes keine ausgesprochene Divergenz zeigen. Die Ursache für die geringere Gefäßspannung muß vor allem in einer Erweiterung der kleinen Arterien gesucht werden. Die von letzterer abhängige Strombeschleunigung und die gleichzeitige Verminderung der Reibungswiderstände des Blutes reichen aus, um das Gleichbleiben, ja selbst die geringe Zunahme des Druckes im linken Vorhof (durch gesteigerten Zufluß zu demselben) zu erklären."

WINTERBERG schreibt: „Die Ergebnisse der vorstehend aufgeführten Versuche laufen den gangbaren klinischen Vorstellungen über die Wirkung des Kampfers zuwider. Trotzdem wäre es nicht gerechtfertigt, aus diesem Grunde dem Kampfer jede Wirksamkeit als Arzneimittel abzusprechen. Denn, abgesehen von der erregenden Wirkung auf Großhirn und Atemzentrum, kann auch die gefäßerweiternde Eigenschaft des Kampfers unter Umständen von um so größerer Bedeutung für die Verteilung und Zirkulation des Blutes sein, als an derselben nicht alle Gefäßterritorien gleichmäßig Anteil haben. Insbesondere scheint der Umstand von Wichtigkeit, daß sich eine Dilatation der Gefäße des Splanchnikusgebietes unter dem Einfluß von Kampfer nicht nachweisen ließ. Ob die die Körpertemperatur erniedrigende Wirkung des Kampfers, sowie die oft beschriebene Tatsache, daß nach Kampferinjektion der vorher nur schlecht

fühlbare Puls wieder deutlich wahrnehmbar wird, auf eine solche Gefäßerweiterung zu beziehen ist, müßte durch auf diesen Umstand gerichtete klinische Untersuchungen festgestellt werden."

Die Kliniker dürften wenig geneigt sein, die WINTERBERGsche Erklärung zu akzeptieren. Es stehen sich hier physiologisches Experiment und klinische Beobachtung anscheinend diametral gegenüber. Aber schließlich ist ja auch die arzneiliche Verabreichung des Kampfers ein pharmakodynamisches Experiment, dessen Resultat dem des Tierexperimentes vollwertig gegenüberzustellen ist, wenn nur die hervorgerufenen Funktionsänderungen genau gemessen werden. Als exakte Methode käme namentlich die Blutdruckmessung beim Menschen in Betracht. Es ist dringend notwendig, daß die Wirkung des Kampfers, „dieses glänzendsten Kardiotonikums", wie ROSENSTEIN-Leyden ihn genannt hat, von neuem am Tier wie am Menschen eingehend untersucht wird.

Soeben (März 1905) sind noch zwei Arbeiten aus dem Heidelberger Pharmakologischen Institut erschienen, die dankenswerte Beiträge zur Aufklärung der Herzwirkung des Kampfers bieten. SELIGMANN[689]) konnte allerdings zunächst eine Anzahl der WINTERBERGschen Angaben über ungünstige Wirkung größerer Kampferdosen auf den Kreislauf nur bestätigen. Er fand, wie WINTERBERG, an kuraresierten Kaninchen und Katzen auf 2 g Kampfer innerlich eine kontinuierliche Abnahme des Blutdruckes, und nur dann beträchtliche Drucksteigerungen, wenn sich auch gleichzeitig leichte Zuckungen des Tieres einstellten. Bei Versuchen an chloralisierten Tieren (Kaninchen erhielten $^1/_2$ Stunde vor Beginn der Blutdruckmessung 0,8 g Chloralhydrat in den Magen) waren die Resultate auf intravenöse Injektion von 0,01—0,02 g Kampfer in alkoholisch-wässeriger Lösung keineswegs konstant. Während in einzelnen Fällen eine deutliche Veränderung überhaupt nicht auftrat, zeigten andere die von WINTERBERG beschriebene Blutdrucksenkung; in anderen Fällen folgte der Senkung eine Steigerung des Druckes nach, und in wieder anderen Fällen trat von vornherein eine Steigerung ein (die zu ähnlichen Werten wie bei den Versuchen von MAKI und ALEXANDER-LEWIN führte). Kontrollversuche zeigten aber, daß auch ohne Anwendung von Kampfer ähnliche wellenförmige Blutdruckschwankungen bei Tieren vorkommen, deren Blutdruck vorgängig durch Chloralhydratgaben herabgedrückt war. Da ein Wiederkehren der Erregbarkeit des vasomotorischen Apparates (z. B. dem Erstickungsreiz gegenüber) auf Kampferinjektion nicht zu erkennen war, so sieht sich SELIGMANN gezwungen, mit WINTERBERG zu schließen, daß eine erregende Wirkung des Kampfers auf das vasomotorische Zentrum auf dem angegebenen Wege experimentell sich nicht sicher erweisen lasse. Immerhin will er den positiven Befunden von MAKI, ALEXANDER-LEWIN und PÄSSLER einen höheren Wert beimessen als den eigenen negativen. — Wie LEWIN beobachtete auch SELIGMANN in einigen Fällen nach intravenöser Kampfergabe an chloralisierten Tieren eine auffallende Vergrößerung der pulsatorischen Druckschwankungen, die mit einer gleichzeitigen Verlangsamung des Herzschlages Hand in Hand ging. „Die Vergrößerung und Verlangsamung der Pulse trat bei gleichbleibendem Blutdruck ein: dies spricht für die Möglichkeit einer direkten Beeinflussung des Herzens durch Kampfer."

Versuche am LANGENDORFFschen Präparat (Katzenherz) wurden nach der einwandfreien Methode von GOTTLIEB und MAGNUS (s. „Methodol. Teil", S. 859) ausgeführt. Die Resultate waren wiederum wenig konstant.

Von 21 Versuchen, die an ungeschädigten, gut arbeitenden Katzenherzen ausgeführt wurden, zeigten fünf überhaupt keine Wirkung auf Kampferzufuhr, fünf zeigten eine Vergrößerung der Herzkontraktionen, 11 eine Verkleinerung derselben [Zusatz von 4—45 ccm Kampfer-Kochsalzlösung (ca. 1 : 1000) zu 250 ccm Blutmischung]. Eine Einwirkung des Kampfers auf die Gefäßweite der Koronargefäße war, wie dies auch Löb[691]) angibt, nicht zu beobachten. Die Vergrößerung der Pulse war bald mit gleichbleibender Frequenz, bald mit Verlangsamung, bald mit Beschleunigung der Herzaktion verbunden. Bemerkenswert ist, daß eine Verbesserung der Herztätigkeit durch Kampfer gerade bei schlecht schlagenden Herzen eintrat. „Aus den angeführten Versuchen ist zu schließen, daß der Kampfer unter besonderen Bedingungen, die nicht näher festzustellen waren, die Kontraktionen des überlebenden Herzens verstärken kann."

Im Gegensatz zu diesen schwankenden Resultaten am normalen Herzen wurde am abnorm arbeitenden Herzen eine sichere und konstante Wirkung des Kampfers aufgefunden, die die prompte Beeinflussung gewisser, für die Schlagfolge des Herzens notwendiger Apparate beweist. Das Flimmern des überlebenden Herzens wird durch Kampfer fast immer aufgehoben und in regelmäßiges Schlagen umgewandelt. Das Herz schreibt beim Flimmern nur unregelmäßige Zacken; auf Kampferzufuhr werden die Zacken größer, das Flimmern zunächst noch lebhafter, bis das Herz aus der stärksten koordinationslosen Tätigkeit mit einem Male zu regelmäßiger Schlagfolge übergeht. Die Wirkung trat um so rascher ein, je stärker die angewandte Konzentration der Kampfer-Blutmischung war. Meist wurden Konzentrationen von 25 ccm gesättigter Kampfer-Kochsalzlösung auf 250 ccm Blutmischung benutzt.

Am überlebenden Katzenherzen erzielt man mittels faradischer Reizung von bestimmter Stärke mit absoluter Sicherheit lang andauerndes Flimmern, wenn man die Elektroden am mittleren Drittel der vorderen Koronararterie ansetzt. Das auf diesem Wege erzeugte Flimmern des Katzenherzens dauert verschieden lange: manche Herzen flimmern nach einmaliger Reizung dauernd, meistens flimmern sie 5—10 Minuten lang, selten kürzere Zeit. Auch dieses künstlich erzeugte Herzflimmern wurde durch Zuführung obiger Kampfer-Blutmischung stets aufgehoben. Besonders bemerkenswert ist es, daß nun nach der Durchleitung von kampferhaltigem Blut die gleiche Stromstärke des Induktionsstromes, an der gleichen Stelle angewandt, nur mehr einen ganz geringen und nach Aufhören des Reizes sogleich vorbeigehenden Erfolg hatte oder auch ganz erfolglos blieb. Meist dauerte das Flimmern nur so lange an, als die Elektroden anlagen, und das Herz setzte gleich darauf mit seiner rhythmischen Tätigkeit wieder ein.

In der zweiten Arbeit hat Böhme[690]) die Wirkung des Kampfers auf das durch Chloralhydrat geschädigte Froschherz untersucht. Es wurde Fröschen 0,01—0,04 g Chloralhydrat subkutan injiziert, worauf innerhalb $^1/_2$ bis 4 Stunden ein Zustand eintrat, in dem der Herzschlag durch einen genügend langen Zeitraum stark verlangsamt war. Es wurde dann das Herz bloßgelegt, und Kampferöl oder gesättigte Kampfer-Kochsalzlösung aufgeträufelt: sofort begann das Herz bedeutend schneller zu schlagen. Die Frequenz stieg im Durchschnitt auf das Doppelte bis Dreifache. Nicht selten gelang es, Herzen, die bereits minutenlang ihre Tätigkeit völlig eingestellt hatten, durch Kampfer wieder zu regelmäßigem, kräftigem und ziemlich frequentem Schlagen zu bringen. Die sichersten

Resultate wurden erzielt, wenn die vorangehende Verlangsamung etwa 5—15 Schläge pro 1 Minute erreicht hatte und in 1—3 Stunden eingetreten war. Für Frösche von 30 g war die geeignete Chloralhydratdosis 0,01 – 0,02 g.

Böhme hat dann weiterhin Versuche mittels des Williamsschen Apparats gemacht. Zur Durchspülung des Herzens diente Ringer-Lösung. Dieser wurde 0,05—0,08 Proz. Chloralhydrat hinzugefügt, worauf die Pulsfrequenz innerhalb $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde auf ca. 2—10 Schläge pro 1 Minute. die geförderte Blutmenge von 7—7,5 ccm auf 0—0,5 ccm sank. (Ferner zeigte sich — wie auch beim Herzen in situ — auf Chloralhydrat Neigung zu Gruppenbildung mit trennenden Pausen, zu vorübergehenden Verlangsamungen und Beschleunigungen.) Bei stärkerer Verlangsamung bezw. bei Stillstand des Herzens wurde nun in einer Reihe von Versuchen Kampfer äußerlich appliziert (1 Teil Kampfer : 1000 Teile Ringer-Lösung). Hierdurch wurden die langsam schlagenden und nur mehr minimale Mengen Blut fördernden Herzen zu erheblicher Steigerung der Arbeitsleistung veranlaßt, an der meist sowohl eine Zunahme der Frequenz wie der Kontraktionsgröße beteiligt war. — Wurde innere Durchspülung des Herzens mit einer Kampfer-Ringer-Lösung von 1:1000 vorgenommen, so stand nach wenigen Minuten das Herz still. In dieser hohen Konzentration wirkt also der Kampfer bei Durchspülung deutlich schädigend auf das Herz. Dies ist auch noch der Fall bei niedrigeren Konzentrationen des Kampfers oder bei längerer Einwirkung verdünnterer Lösungen. — Deutliche „positive“ Resultate erhielt Böhme bei folgender Versuchsanordnung: Das unter der Chloralhydratvergiftung langsam schlagende Herz wurde nur kurze Zeit — ca. 3 Minuten lang — mit einer dünnen Kampferlösung, d. h. mit der benutzten Chloralhydrat-Ringer-Lösung, der außerdem Kampfer im Verhältnis 1:20000 bis 1:60000 zugesetzt war, durchspült. (Das Chloralhydrat wurde beibehalten, damit nicht etwa der eventuelle Erfolg auf „Ausspülung“ mit giftfreier Nährlösung zurückgeführt werden konnte.) Dann wurde wieder wie vorher dauernd die kampferfreie Chloralhydrat-Ringer-Lösung durchgeleitet. Meist trat schon während der Kampfereinwirkung eine geringe Beschleunigung auf, die bald noch ausgesprochener wurde und mit einer deutlichen Zunahme der Förderung einherging. Die Zeit der Kampferdurchspülung hatte anscheinend genügt, um eine erregende Wirkung auf das Herz zu entfalten, anderseits war sie kurzdauernd genug, um noch nicht eine Schädigung des Herzens herbeizuführen.

Böhme hat schließlich interessante Versuche zur Ermittelung des Angriffspunktes des Chloralhydrats einerseits, des Kampfers anderseits angestellt. Schon Liebreich und Rajewski hatten beobachtet, daß bei Chloralvergiftung das Herz nach eingetretenem Stillstand sich noch auf mechanische Reize hin kontrahiere: sie nahmen deshalb eine Lähmung nervöser motorischer Zentren durch das Gift an. Eingehendere Untersuchungen über die Ursache des diastolischen Stillstandes nach Chloralhydrat und nach dem sehr ähnlich wirkenden Jodal stellten sodann Harnack und Witkowski[625]) an. Sie konnten feststellen, daß nach Eintritt des Herzstillstandes bereits geringe mechanische Reize genügten, um Herzkontraktionen hervorzurufen, an denen sich auch der Sinus beteiligte, daß also alle Teile des Herzmuskels in diesem Stadium der Vergiftung ihre Erregbarkeit und Kontraktilität bewahrt hatten, während es später auch zu einer fortschreitenden Lähmung der kontraktilen Substanz kam. Solange diese Lähmung noch nicht eingetreten war, konnten sie den Herz-

stillstand durch Physostigmin wieder aufheben. Da sich die Muskulatur somit als erregbar erwies, schlossen auch HARNACK und WITKOWSKI auf Lähmung der automatischen Herzentren, von denen der Herzmuskel seine Reize empfängt. In sehr instruktiven Versuchen, in denen die Wirkung des Jodals auf die einzelnen Abteilungen des isolierten Herzens geprüft wurde, zeigten sie weiter, daß es im Sinus und den Vorhöfen, im geringen Grade auch an der Atrioventrikulargrenze gelegene Apparate sind, die durch das Gift in erster Linie gelähmt werden. Wurde nur die Ventrikelspitze eines isoliert schlagenden Herzens der Vergiftung ausgesetzt, so schlug das Herz unverändert weiter; wurde das Präparat aber umgedreht und der Sinus in die Lösung gebracht, so trat der diastolische Stillstand ein. Bei der angewandten Konzentration wirkte somit das Jodal nur auf die Ursprungstätte der normalen Reizerzeugung ein.

BÖHME hat zur Prüfung der Anspruchsfähigkeit des Herzens anstatt des mechanischen Reizes die so ungemein viel feiner abstufbare Reizung mit Öffnungsinduktionsschlägen benutzt.

Zur Reizung dienten Öffnungsschläge eines Schlitteninduktoriums, das von einem LECLANCHÉ-Elemente gespeist wurde. In den primären Stromkreis wurde ein elektromagnetisches Signal eingeschaltet, das die Reizungsmomente verzeichnete. In dem sekundären Kreis befand sich ein Widerstand von 10000 Ohm, der eine möglichst große Unabhängigkeit der Stärke des sekundären Stromes von dem mit veränderter Elektrodenanlagerung sich ändernden Widerstande des Herzens sicherte*). Als Elektroden wurden teils dünne, den Bewegungen des Ventrikels folgende Lamettafäden benutzt, teils feine Platindrähte, die bis zur Spitze isoliert waren. Als Maß für die Anspruchsfähigkeit diente der größte Rollenabstand, bei dem ein Öffnungsinduktionsschlag noch regelmäßig eine Extrakontraktion auslöste. Die in den Protokollen verzeichneten Reizstärken sind Stromeinheiten nach KRONECKERS empirischer Eichung.

Die Versuche wurden am nach ENGELMANN suspendierten Froschherzen angestellt. Die Dosen von Chloralhydrat, die erforderlich waren, waren etwas größer als sonst; offenbar wirkte der Dehnungsreiz durch die Suspension der Lähmung entgegen. Auch das suspendierte Herz schlägt im übrigen nach Chloralhydrat zunehmend langsamer und wird durch Kampfer wieder zu kräftigerem und rascherem Schlagen angeregt. Es wurde nun untersucht, ob die Verlangsamung der Ventrikelpulse nach Chloralhydrat auf eine Störung in der Zuleitung der vom Sinus ausgehenden Impulse oder auf einer verminderten Anspruchsfähigkeit der Kammer für den zugeleiteten Reiz oder endlich auf einem allmählichen Erlöschen der Reizerzeugung beruhe. Prüft man im Beginn der Chloralwirkung die Wirkung von Öffnungsinduktionsschlägen, welche die Kammer in gleichen Abständen von der vorangehenden Systole treffen, so zeigt sich das Herz nach Eintritt der Chloralisierung nicht mehr so anspruchsfähig als vorher. Eine Reizstärke, die beim normal schlagenden Herzen eben ausreichte, in der Diastole noch regelmäßig eine Extrasystole auszulösen, ist in der Chloralwirkung im allgemeinen nicht mehr imstande, das Herz im gleichen Abstand von der letzten Systole zu einer Extrasystole zu veranlassen; erst eine etwas höhere Reizstärke vermag dies. Die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels im gleichen Momente nach der

*) Vgl. ENGELMANN, Bathmotrope Wirkungen der Herznerven. ENGELMANNS Archiv 1903, Suppl., S. 1.

vorangehenden Systole nimmt also im Beginn der Vergiftung zweifellos ab. Auch das Leitungsvermögen vom Vorhof zum Ventrikel ist meistens herabgesetzt. Da im Beginn der Vergiftung meist auch eine deutliche Abnahme in der Leistung des einzelnen Herzschlages zu erkennen ist, während die Kontraktionsenergie im weiteren Verlaufe der fortschreitenden Verlangsamung oft ein sehr gleichmäßiges Verhalten bewahrt, so handelt es sich im ersten Stadium der Chloralwirkung um eine gleichsinnige Abnahme aller Herzfunktionen.

Anders verhält sich das spätere Stadium. Die Kontraktilität bleibt dann lange Zeit eine gute, Leitungsvermögen und Anspruchsfähigkeit sind, wie die Versuche zeigen, erhalten — und dennoch schreitet die Verlangsamung kontinuierlich bis zum Stillstand fort. Bei dem langsam und mit großen Pausen schlagenden Herzen war nun die Anspruchsfähigkeit nach Beendigung der vorangegangenen Herzrevolution sehr bald eine ebenso große oder sogar eine noch größere als beim frequent schlagenden Herzen. (Die größere Anspruchsfähigkeit ist wohl so zu erklären, daß die immer seltener werdenden Systolen das Herz anspruchsfähiger hinterlassen als häufigere Energieentladungen.) Auch nach dem Stillstand des Herzens bleibt die Erregbarkeit gegenüber dem früher wirksamen Minimalreiz bestehen, ja die Anspruchsfähigkeit nimmt sogar weiter zu. Auch die Leitfähigkeit ist erhalten: der Ventrikel spricht auf jeden den Sinus treffenden Reiz an. Die Analyse der Herzerscheinungen führt also zu dem schon von Harnack und Witkowski erhaltenen Ergebnis, daß die Verlangsamung des Froschherzens durch Chloralhydrat auf einer Schädigung, der Stillstand auf dem Erlöschen der Reizerzeugung beruht.

Die Veränderungen, die das „Chloralherz“ durch Kampfer erfährt, sind nun folgende: Am suspendierten Herzen wurde mit Kampfer gesättigte Kochsalzlösung vorsichtig auf das Herz getropft, und die Anspruchsfähigkeit von Sinus und Ventrikel während der darauf folgenden Beschleunigung und Verstärkung der Herzschläge, resp. nach dem Wiederbeginn der Pulsationen geprüft. Die Kampfer-Kochsalzlösung steigert nun nicht die Anspruchsfähigkeit von Sinus und Ventrikel; das Leitungsvermögen aber wird durch Kampfer verbessert, die Überleitungszeit vom Vorhof zum Ventrikel wird verkürzt. Vor allem aber entstehen die Reize im Sinusgebiet wieder häufiger. Da nun die Aufhebung des Herzstillstandes durch Kampfer ohne gleichsinnige Änderung der Anspruchsfähigkeit zustande kommt, da auch der Sinus nach Kampfer wieder schneller schlägt, ohne dabei für den elektrischen Reiz anspruchsfähiger zu werden, und da gezeigt wurde, daß der Herzstillstand nach Chloralhydrat auf einem Erlöschen der Reizerzeugung beruht, Kampfer aber imstande ist, das stillstehende Herz wieder zu neuem Schlagen zu bringen, so folgt, daß der Kampfer auf die reizerzeugenden Apparate im Herzen wirkt.

Die von Seligmann mitgeteilten Beobachtungen, daß der Kampfer mit Sicherheit das Flimmern des überlebenden Warmblüterherzens aufhebt und gelegentlich auch am normal schlagenden Herzen eine Verstärkung der Kontraktionen veranlaßt, die seit langem bekannte Aufhebung des Muskarinstillstandes am Froschherzen und die Tatsache, daß der Kampfer die durch Chloralhydrat geschwächte Herztätigkeit wieder verstärkt und den Chloralstillstaud aufhebt, ergeben den Schluß, daß der Kampfer als ein echtes Herzanaleptikum anzusehen ist.

Koffein. Das Koffein ist ein wichtiges Mittel für die Behandlung der Kreislaufstörungen. Einmal ist es ein „Gefäßmittel“, indem es das

vasomotorische Zentrum erregt, zweitens wirkt es in der gleich zu besprechenden Weise als „Herzmittel", und drittens ist seine diuretische Wirkung von Bedeutung für die Beseitigung von durch Stauung hervorgerufenen Ödemen.

VOIT teilt in seinen bekannten „Untersuchungen über die Wirkung des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel"*) mit, daß beim Frosch die Zahl des Herzschläge auf Koffein anfangs zu-, später abnehme. Dasselbe fanden STUHLMANN und FALK[693]), sowie JOHANNSEN[694]). JOHANNSEN gibt ferner an: „Ausgeschnittene Froschherzen, welche ich in eine halbprozentige Kochsalzlösung, die Koffein gelöst enthielt, legte, zeigten zuerst eine kolossale Vermehrung der Herzschläge, die ungefähr $^1/_2$—1 Minute anhielt; danach trat eine sehr rapid sich steigernde Verlangsamung ein, und nach kurzer Zeit stand daß Herz still. Es war dabei kontrahiert, weiß und zeigte dieselben Veränderungen wie die quergestreifte Skelettmuskulatur" (s. Kap. VI, S. 579). WAGNER[695]) findet, daß durch kleine Dosen Koffein die Pulsfrequenz beim Frosch gesteigert wird; in größeren führe es systolischen Herzstillstand herbei. In einem Protokoll macht er die Bemerkung: „Die Energie der einzelnen Herzkontraktionen hat entschieden etwas zugenommen."

MAKI[680]) hat am WILLIAMSschen Apparat die Einwirkung des Koffeins auf das isolierte Froschherz geprüft. Aus seinen Versuchen geht hervor, „daß das Koffein nur sehr geringe, kurz dauernde, oft auch gar keine Blutdrucksteigerung hervorzurufen vermag". „Dabei sieht man, daß die Pulszahl nicht auffallend zu- oder abnimmt. Wenn man große Dosen (über 0,01 g Koffein) ins Blut bringt, so tritt am WILLIAMSschen Herzpräparat sofort nach Einführung des Giftes eine Vergiftungserscheinung, nämlich Blutung, ein, und das Herz wird ohne vorhergehende Blutdrucksteigerung allmählich schwach und pulsiert in halbsystolischem Rhythmus. Bei kleinen Dosen (0,001—0,002 g) schlägt es dagegen wie das normale über 2—3 Stunden lang unverändert fort; jedoch scheint es, daß der systolische Moment ausgeprägter ist als vor der Vergiftung, obwohl der Blutdrnck und die Pulsfrequenz gar keine besonderen Veränderungen zeigen. Ein durch Kupfersalz vergiftetes Herz wird nach Einführung des Koffeins nicht leistungsfähiger, während auf Kampfer sofort eine Blutdruckerhöhung eintritt."

Für die Beurteilung der Koffeinwirkung auf das Froschherz sind wohl entscheidend die exakten Versuche von DRESER[696]), der die Änderungen des Pulsvolumens wie der absoluten Kraft (der Höhe der Blutsäule, die das Herz emporzutreiben imstande ist) auf kleine Dosen Koffein bestimmte. DRESER arbeitete am WILLIAMSschen Apparat. Er setzte zu 45 ccm Blutmischung 2 mg Koffein (in Form von Coffeinum natrio-salicylicum) zu.

1. Normal . .	Pulsvolumen	2,0	Skalenteile	Absol.	Kraft	40	cm	Blutsäule
Nach Koffein	„	2,3	„	„	„	50	„	„
2. Normal . .	„	2,7	„	„	„	45	„	„
Nach Koffein	„	2,9	„	„	„	55	„	„
3. Normal . .	„	2,8	„	„	„	70	„	„
Nach Koffein	„	2,9	„	„	„	85	„	„

Nach diesen Versuchen vermag das Koffein in kleinen Dosen das Pulsvolumen zu vermehren und die absolute Kraft des Herzens zu steigern.

---

*) München 1860.

Blutdruckversuche mit Koffein sind von einer ganzen Anzahl Autoren angestellt worden, haben aber — hauptsächlich wohl wegen der verschieden großen angewandten Dosen — ein sehr verschiedenes Resultat geliefert. AUBERT[697]) fand bei Hunden auf Injektion von 0,5 g (!) Koffein in die Vena jugularis regelmäßig eine Erhöhung der Pulsfrequenz und eine Abnahme der Höhen der Pulswellen, ferner ein bedeutendes Sinken des Blutdruckes. An Kaninchen, denen das Herz freigelegt war, wurden bei Koffeinvergiftung oft sehr unvollkommene Herzkontraktionen bei enormer Frequenz beobachtet. „Das Herz kontrahiert sich sehr häufig, aber schwach; es läßt sich gewissermaßen nicht Zeit zu einer vollständigen Kontraktion. Die Arbeit des Herzens ist trotz großer Frequenz von geringem Nutzeffekt, und eine solche geringe Arbeitsleistung des Herzens drückt sich aus in einem Sinken des Blutdruckes". Die Frequenzzunahme des Herzschlages ist nicht durch Vaguslähmung bedingt; denn der Vagus ist vollkommen erregbar, und die Frequenzzunahme tritt auch ein, wenn die Vagi durchschnitten, oder ihre Enden durch Atropin gelähmt sind. Die Pulsbeschleunigung ist vielmehr darauf zurückzuführen, daß das Koffein erregend auf die Beschleunigungsapparate des Herzens wirkt.

Im Gegensatz zu AUBERT findet LEVEN[698]) regelmäßig eine Steigerung des Blutdruckes durch Koffein. Er injizierte den Tieren 0,5 g subkutan. Bei einer Katze stieg der Druck von 130 auf 150 mm Hg, bei einer anderen von 120 auf 150 mm, bei einem Hund von 100 auf 160 mm. Ein Hund zeigte nach Durchschneidung der beiden Vagi einen Karotisdruck von 110 mm Hg und eine Pulszahl von 180; auf Koffeininjektion stieg der Druck (nach 18 Min.) auf 160 mm, die Pulszahl auf 204.

WAGNER[695]) findet, daß das Koffein in kleineren Dosen, etwa bis 0,04 g pro 1 kg Kaninchen, eine nur geringe Wirkung auf die Pulsfrequenz, jedenfalls eher eine dieselbe herabsetzende als steigernde habe, und daß die Verlangsamung möglicherweise auf eine zentrale Vagusreizung zurückzuführen sei. Die einzelnen Kontraktionen schienen durch die angeführten Dosen etwas verstärkt zu werden. Auf größere Dosen, von 0,075 g pro 1 kg Tier an, erfolgte eine deutliche Steigerung der Pulsfrequenz. Die Frequenzsteigerung trat auch nach Vagusdurchschneidung ein. Auf Dosen, die sich den letalen nähern, d. h. 0,2—0,3 g pro 1 kg Tier, wurde der Herzschlag arhythmisch. Der Blutdruck wurde durch kleine Dosen Koffein, bis 0,05 g pro 1 kg Kaninchen, regelmäßig gesteigert; zuweilen erfolgte jedoch unmittelbar nach der Injektion in die Vena jugularis eine vorübergehende Drucksenkung (wohl Herzwirkung). Nach Einverleibung größerer Chloralhydratdosen vermochte das Koffein keine Drucksteigerung mehr zu erzielen: es wirke danach nicht auf die peripheren Gefäße oder auf das Herz; die Blutdrucksteigerung erfolge vielmehr durch Reizung des vasomotorischen Zentrums. Große Dosen Koffein setzten den Blutdruck regelmäßig herab.

Die soeben erwähnte, auf kleine Dosen Koffein eintretende Pulsverlangsamung hat SWIRSKI[699]) studiert. Sie tritt bei Kaninchen auf Gaben von 0,0025—0,005 Koffein ein, bei Hunden auf 0,1 g. Sie ist bedingt durch Reizung des Vaguszentrums. Die Pulsverlangsamung auf kleine Dosen Koffein ist aber kein konstantes Symptom; sie tritt nur bei ca. 60 Prozent der Kaninchen auf. Am Menschen wird Pulsverlangsamung auf kleine Dosen Koffein häufiger beobachtet. Selbstversuche von WAGNER ergaben, daß durch Dosen von 0,1 g Koffein eine beträchtliche Pulsverlangsamung herbeigeführt wurde; zugleich trat auch Verstärkung der Pulsationen auf, die aber nicht lange anhielt. LEBLOND

fand auf 0,3 g Koffein umgekehrt Zunahme der Pulsfrequenz, dabei zu Anfang eine Verstärkung der Pulsationen. FREHRICHS fand nach 1,5, AUBERT nach 0,5 g Koffein eine Pulsbeschleunigung, WILHELM nach 1,0, CARON nach 0,5 eine Pulsverlangsamung. RIEGEL[700]) fand, daß bei Gesunden die löslichen Koffeinsalze, subkutan injiziert, zu 0,4 – 1,0 g die Herzaktion verlangsamen; dabei nahm die Spannung des Pulses nicht unbeträchtlich zu, und die einzelnen Pulswellen wurden größer. In pathologischen Fällen war diese günstige Einwirkung noch ausgesprochener, sodaß RIEGEL das Koffein geradezu der Digitalis an die Seite stellt.

CUSHNY und VAN NATEN[703]) haben Versuche an Hunden angestellt, bei denen sie die Bewegungen des rechten Vorhofs und Ventrikels mit dem ROY-ADAMIschen Myokardiographen registrierten*). Das Koffein wurde in 2% warmer Lösung in die Vena saphena injiziert. Die kleinste wirksame Dose war 0,05—0,1 g Koffein. Diese kleinsten Dosen bewirkten Beschleunigung des Rhythmus des Herzens ohne jede Änderung der Größe der Exkursionen von Vorhof oder Ventrikel. Wenn etwas größere Dosen injiziert wurden, so war die Beschleunigung noch ausgeprägter; dabei war der Umfang der Vorhofkontraktionen bedeutend verkleinert, während die Ventrikelkontraktionen unverändert waren. Auf größere Dosen wurde die Diastole des Ventrikels weniger vollkommen, auf noch größere wurde auch die Kraft der Systole verringert, sodaß nunmehr Vorhof und Ventrikel (bei beträchtlicher Frequenzzunahme) sehr verkleinerte Exkursionen aufschrieben. Auf Dosen von 1 g oder mehr wurde die Beschleunigung von Vorhof und Ventrikel eine extreme, und die Kontraktionen des Vorhofs gingen in fibrilläre Bewegungen über, während der Ventrikel zunächst noch rapid, zugleich aber auch arhythmisch weiterschlug. Von diesem Zustand ist noch Erholung möglich. Schließlich verfällt aber auch der Ventrikel in Flimmern, und dieser Zustand ist irreparabel.

Das Wesentliche der Erscheinungen am Hundeherzen nach intravenöser Injektion von Koffein ist nach CUSHNY und VAN NATEN die Akzeleration des Herzschlages. Die Forscher verglichen den Erfolg der Reizung der Nervi accelerantes (Reizung des vorderen Astes des Anulus VIEUSSENII) und der Koffeininjektion. Reizung der Akzeleratoren führt regelmäßig zu einer Zunahme der Kraft der Kontraktionen (die Akzeleratoren sind gleichzeitig Augmentatoren des Herzschlages — s. „Allg. Teil", S. 725); auf Koffeininjektion wurden die Kontraktionen von Vorhof und Ventrikel vielmehr schlaffer als kräftiger, ferner war hier hauptsächlich die Diastole verkürzt. Dasselbe war nun der Fall, wenn die Übergangstelle der großen Venen in den Vorhof gereizt wurde. Da das Koffein auch sonst nicht auf die Nervenendigungen, sondern auf die Muskelsubstanz selbst wirkt, schließen CUSHNY und VAN NATEN, daß die Beschleunigung durch Koffein hauptsächlich der Wirkung auf den reizaussendenden Teil des Herzmuskels zuzuschreiben sei. Die Verkleinerung der Exkursionen ist z. T. durch die Beschleunigung des Rhythmus bedingt; bei größeren Dosen kommt aber eine direkte Schwächung des Herzmuskels hinzu. Auf sehr große Dosen tritt ausgeprägte Arhythmie ein; der Vorhof schlägt dann meist in schnellerem Rhythmus als der Ventrikel (347 gegen 262 pro 1 Min.); schließlich erfolgt Flimmern und Herzstillstand.

---

*) Der Myokardiograph ist besser an der bei Öffnung des Perikards vorliegenden rechten Herzhälfte anzulegen als an den mehr versteckt liegenden linken Vorhof und Ventrikel.

Über den Einfluß des Koffeins — und Theobromins — auf das Säugetierherz (HERING-BOCKsches Präparat) hat BOCK Untersuchungen angestellt[705]. Er verfuhr nach der von ihm angegebenen Methode (s. „Methodologischer Teil“, S. 865). Als Versuchstiere dienten 2—3 kg schwere Kaninchen, die mit Urethan narkotisiert waren. Die Versuche ergaben, daß sowohl Koffein wie Theobromin eine ausgeprägte, charakteristische Wirkung auf das isolierte Herz entfalten. Die Wirkung, die das Theobromin auf das Herz ausübt, ist dabei ganz derselben Art wie die durch Koffein erzeugte.

Was zunächst die Pulsfrequenz anbetrifft, so zeigte sich in allen Versuchen, daß Koffein wie Theobromin eine erhöhte Pulsfrequenz hervorrufen, und daß sehr geringe Mengen der genannten Stoffe genügen, um diese Wirkung zustande zu bringen. In einem Versuche bewirkten z. B. 0,5 mg Koffein, in einem anderen 0,5 mg Theobromin, in einem dritten 2 mg Diuretin (salizylsaures Theobrominnatrium, 48 Proz. Theobromin enthaltend) eine erhöhte Pulsfrequenz. Jede wiederholte Injektion erhöhte die Pulsfrequenz noch mehr. In nachstehender Tabelle ist die höchste erreichte Pulsfrequenz angegeben.

Versuch	Anfängliche Frequenz	Dosis	Höchstfrequenz	Erhöhung in Prozenten
1	140	5 mg Koffein	160	14
2	114	8 „ „	176	58
3	174	5 „ „	204	17
4	154	14 „ „	214	38
5	142	4 „ „	164	15
6	123	9 „ „	142	15
7	156	15 „ Theobromin	180	15
8	194	13 „ „	252	30
9	150	20 „ Diuretin	208	39
10	148	34 „ „	218	47
11	136	18 „ „	148	9

Die durch Koffein erzeugte Beschleunigung der Pulsfrequenz ist nicht etwa durch Lähmung herzhemmender Apparate bedingt, da, wie WAGNER bereits angegeben, Reizung des Vagus prompt Herzstillstand herbeiführt. Vielmehr beruht die durch Koffein bezw. Theobromin hervorgerufene Steigerung der Pulsfrequenz auf einer Erregung der akzelerierenden Apparate des Herzens.

Was den Blutdruck anbetrifft, so zerfallen die Versuche in zwei Gruppen. In 7 von 11 Versuchen bewirkte die erste Injektion sogleich ein Sinken des Blutdrucks, das nach jeder folgenden Injektion noch zunahm. In vier Versuchen erschien dagegen anfangs — auf kleine Dosen — eine geringe Steigerung (nur um 2—5 mm Hg), und erst nach Injektion weiterer Mengen ein Sinken des Druckes, worauf die Versuche denselben Verlauf nahmen wie die der ersten Gruppe. Nach Injektion genügender (nicht etwa übergroßer) Mengen Koffein oder Theobromin sinkt jedenfalls konstant der Blutdruck ab. Da der Widerstand unverändert bleibt, so bedeutet dieses Sinken des Blutdrucks, daß während der Zeiteinheit vom Herzen weniger Blut ausgetrieben wird als vor der Injektion des betreffenden Stoffes. Hieraus folgt, daß die bei jeder einzelnen Kontraktion vom Herzen ausgetriebene Blutmenge in nicht geringem Grade vermindert sein muß. Wegen der vermehrten Pulsfrequenz wäre vielmehr ein Ansteigen des Blutdruckes anzunehmen gewesen: es nimmt also durch eine größere Dosis Koffein oder Theobromin das Pulsvolumen des Herzens in hohem Grade ab. Die Ursache ist in einer direkt schädigenden Wirkung

des Koffeins auf den Herzmuskel zu suchen. „Das Koffein wirkt ja nach JOHANNSEN auf den Herzmuskel ähnlich, wie auf den Skelettmuskel, die anatomische Struktur zerstörend ein. Ferner wird die Annahme der Herzmuskelwirkung durch den Umstand gestützt, daß es in mehreren Fällen, in denen der Blutdruck nach Koffein oder Theobromin stark gesunken war, gelang, den Blutdruck durch Strophantin zu steigern, welches Mittel eine spezifische Wirkung auf die Herzmuskulatur ausübt. Da Koffein und Theobromin wegen ihrer Wirkung auf die Herzmuskulatur ein Sinken des Blutdrucks bewirken, und da der letztere durch das die Elastizität des Herzmuskels vermehrende Strophantin wieder erhöht werden kann, so liegt die Annahme nahe, daß die durch Koffein und Theobromin einerseits, durch Strophantin anderseits an der Herzmuskulatur hervorgerufenen Wirkungen entgegengesetzter Natur sind, und daß die Wirkung des Koffeins und Theobromins darauf beruht, daß diese Stoffe verminderte Elastizität oder vermehrte Steifigkeit der Herzmuskulatur hervorbringen. Diese Anschauung wird in hohem Grade gestützt, wenn wir die Wirkung vor Augen haben, welche Koffein und Theobromin auf die übrigen quergestreiften Muskeln ausüben."

BOCK hat fernerhin auch Blutdruckversuche an Kaninchen mit intaktem Kreislauf ausgeführt. Bezüglich der Pulsfrequenz ergeben dieselben folgendes: Nach intravenöser Injektion kleiner Mengen von Koffein (0,01—0,02 g an Kaninchen von ca. 2 kg) wurde zuweilen sogleich eine vermehrte Pulsfrequenz beobachtet; in der Regel bewirkte indessen die Injektion einer geringen Menge Koffein zunächst eine Abnahme der Frequenz (s. oben bei SWIRSKI). In einem Falle war diese Abnahme sehr bedeutend: von 190 auf 82 (nach 22 mg Koffein); erst nach Injektion von weiteren 65 mg Koffein stieg die Frequenz bis 224. Nach Injektion von größeren Mengen von Koffein (0,05 – 0,1 g) erschien konstant eine Steigerung der Pulsfrequenz. Die Pulsverlangsamung auf kleine Dosen beruht darauf, daß dieselben das Vaguszentrum erregen. Auf Durchschneidung der Vagi stieg beim Koffeintier die Pulsfrequenz. So zeigte ein Kaninchen von 2350 g normal eine Pulsfrequenz von 228, auf intravenöse Injektion von 0,04 Koffein 204, auf beiderseitige Vagusdurchschneidung 294. Bei einem Tier, dem vor dem Beginn der Injektion die Vagi durchschnitten waren, betrug die Pulsfrequenz

			normal	294
	nach	0,01	Koffein	308
nach	weiteren	0,01	„	314—318
„	„	0,01	„	320
„	„	0,01	„	324
„	„	0,01	„	326—328
„	„	0,01	„	328—334

Es stieg also, wie in den Versuchen am isolierten Herzen, mit jeder neuen Koffeininjektion die Pulsfrequenz.

Bezüglich der Druckverhältnisse fand BOCK nach Injektion geringer Mengen von Koffein (0,01—0,03 g bei Kaninchen) gewöhnlich eine Erhöhung des Druckes um 10 – 30 mm Hg. Der Druck hielt sich in dieser Höhe oder sank bis ungefähr auf den anfänglichen Betrag, wenn die Dosis vergrößert wurde. Selbst nach Injektion sehr bedeutender Mengen hielt sich der Druck ziemlich hoch (sogar in einem Falle, in welchem im ganzen 0,21 g injiziert wurden). Stets zeigte sich, daß die Amplitude der Pulswelle bei stärkerer Koffeinvergiftung bedeutend vermindert war. Hieraus, wie insbesondere auch aus den Versuchen

am isolierten Herzen ergibt sich, daß die Blutdrucksteigerung nicht auf einer Vermehrung der Herzarbeit beruht (das Pulsvolumen nimmt ja, wie oben gezeigt wurde, sehr beträchtlich ab): als Ursache der Blutdrucksteigerung ist vielmehr eine Reizung des vasomotorischen Zentrums, die ja auch von früheren Untersuchern nachgewiesen wurde, in Anspruch zu nehmen.

Die Resultate der Bockschen Versuche sind also im wesentlichen: Erregung des vasomotorischen Zentrums durch Koffein, Reizung der im Herzen selbst liegenden beschleunigenden Mechanismen (positiv-chronotrope Wirkung), keine Vermehrung, vielmehr deutliche Verminderung der einzelnen Herzleistung bei einigermaßen größeren Dosen (negativ-inotrope Wirkung).

Der Befund einer negativ-inotropen Wirkung stimmt durchaus nicht mit der klinischen Beobachtung, die eine Verbesserung der Herzarbeit ergibt, überein.

Neben Bock hat auch Hedbom[624]) den Einfluß des Koffeins auf das isolierte Warmblüterherz geprüft, und zwar hat Hedbom am Langendorffschen Präparat gearbeitet. Im Gegensatz zu Bock konnte Hedbom neben der Frequenzsteigerung eine deutliche Vergrößerung der Amplituden der einzelnen Herzkontraktionen konstatieren. Hedbom machte noch eine zweite wichtige Beobachtung: er fand gleichzeitig mit der Zunahme der Herzaktion eine oft sehr beträchtliche Vermehrung der die Koronargefäße durchfließenden Blutmenge, also eine Erweiterung der Koronargefäße. Diese Erweiterung der Koronargefäße dürfte die günstige Wirkung des Koffeins bei Angina pectoris, über die die Kliniker berichten, erklären (vgl. Sahli[684])).

Die Versuche von Hedbom sind in nachstehender Tabelle wiedergegeben:

Änderung der Pulszahl, der Amplituden und der Zirkulationsgeschwindigkeit durch Koffein.

Versuch No.	Konzentration des Giftes	Steigerung der Pulszahl		Steigerung der Amplituden in mm	Steigerung der Tropfenzahl
		in 1 Minute	in Prozenten		
1	1 : 7700	60 auf 116	93	keine	—
1	1 : 7700	108 „ 125	16	keine	--
1	1 : 3300	120 „ 130	8	2 auf 4	—
2	1 : 3450	208 „ 244	17	8,5 „ 17	96 auf 138
5	1 : 10 000	102 „ 163 (189)	60 (85)	4 „ 10 (14)	—
5	1 : 10 000	189 „ 195	3	7 „ 16	—
5	1 : 10 000	180 „ 205	14	7,4 „ 18	—
6	1 : 6660	108 „ 114	5,6	15,5 „ 18	—
6	1 : 2850	78 „ 102	31	geringe	—
7	1 : 3300	91 „ 139 (165)	53 (81)	7 auf 17	12 auf 38 (120)
7	1 : 2000	154 „ 207	34	8—10 „ 15	48 „ 100
7	1 : 2000	144 „ 201	40	2,5 „ 6	40 „ 83

Löb[691]) hat im Heidelberger Pharmakologischen Institut ebenfalls Versuche am Langendorffschen Präparat (Katzenherz) angestellt und dabei zugleich die Ausflußmenge aus den Venae coronariae bestimmt*). Er konnte das Resultat Hedboms bestätigen, indem er ebenfalls neben

*) Er benutzte 0,015—0,06 g Coffeinum natriobenzoicum auf 100 Teile Blut.

Steigerung der Pulsfrequenz auch Vergrößerung des einzelnen Herzschlages konstatierte. Eine konstante beträchtliche Vermehrung der Durchblutungsgröße durch Koffein hat Löb aber nicht konstatieren können. In einzelnen Versuchen blieb unter dem Einfluß des Koffeins die Gefäßweite ganz gleich, in anderen Versuchen fand aber eine. wenn auch nicht sehr bedeutende Beschleunigung des Blutstroms (z. B. von 4 auf 5 ccm oder von 7 auf 10 ccm in 1 Minute) statt.

Das Theobromin*) ergab, wie das Koffein, eine ausgesprochene Steigerung der Leistung des Herzens; nicht nur die Frequenz, auch die Kontraktionshöhe der Pulse nahm deutlich zu. Außerdem wurde in den meisten Versuchen die Durchblutungsgröße durch Theobromin vermehrt, weit konstanter und bedeutender, als es bei Koffein der Fall war. Das Theobromin scheint in dieser Beziehung dem Koffein überlegen zu sein. Auf die günstige Wirkung des Theobromins auf Angina pectoris vasomotoria hat bereits Askanazy[709]) aufmerksam gemacht. Breuer[710]) hat auch bei Gefäßkrämpfen in anderen Gebieten von Theobromin gute Erfolge gesehen und darauf hingewiesen, daß das Theobromin als gefäßerweiterndes Mittel gelten dürfte.

In neuester Zeit hat Santesson[706]) die Wirkung des Koffeins auf Herz und Kreislauf des Säugetieres (Kaninchens) untersucht. Er bediente sich des von Johansson und Tigerstedt geübten Verfahrens, das Perikardium als Plethysmograph zu benutzen**), wobei mit Hilfe eines Pistonrekorders die Volumänderungen der intraperikardialen Organe registriert werden; gleichzeitig registrierte er den arteriellen Druck in der Karotis mit dem Hg-Manometer. Die perikardial-plethysmographische Kurve ist von Johansson und Tigerstedt analysiert worden: man kann mittels derselben konstatieren, ob das Herz mehr oder weniger Blut austreibt als vorher, sowie ob eine größere oder geringere Blutmenge bei der Diastole im Herzen zurückbleibt, ob „Stase“ im Herzen eintritt. Das Verfahren erscheint also zur Beurteilung der Wirkung eines Herzmittels gut geeignet. Der Perikardialraum ist nicht von festen Wänden umgeben; trotzdem ist nach Santesson der direkte Einfluß der Lungenbewegungen verhältnismäßig sehr gering. Dagegen wirken die Atembewegungen dadurch sehr deutlich auf die Form der plethysmographischen Kurve ein, daß sie den Blutstrom durch die Lungen beeinflussen. — Die Versuchsmethodik war folgende:

Die Kaninchen wurden mit Äther narkotisiert, dann tracheotomiert; in die Vena jugularis sinistra und in die Arteria carotis dextra wurden Kanülen eingeführt. Nachher wurde mit dem Thermokauter die Haut der Brust und die Pectoralismuskeln wegpräpariert; das Sternum wurde von dem abgebrochenen Schwertfortsatze her nach oben mit einer starken Schere durchschnitten; das Manubrium wurde jedoch nicht vollständig gespalten. Die Blutung war mäßig stark und blieb bald stehen, nachdem die Mammargefäße oben von der Sternalspalte aus in Massenligaturen gefaßt worden waren. Meist wurde jetzt künstliche Atmung eingeleitet. Die seitlichen Teile des Brustkastens, der Spalte entlang, wurden von den Weichgebilden des Mediastinum anterius vorsichtig losgelöst und mittels zweier Faden nach der Seite gezogen. Dann wurde die vordere untere Spitze des Perikardiums mit zwei nahe nebeneinander angelegten Arterienpincetten gefaßt, eine starke Schlinge rund um dieselben lose angebracht (ohne

*) 0,05 g Theobrominum purum auf 100 Teile Blut.
**) Johansson u. Tigerstedt, Skandinavisches Arch. f. Physiologie. Bd. 1. u. 2.

zuzuziehen), das Perikard zwischen den Pincetten mit einer kleinen Schere gespalten, eine Glaskanüle nach JOHANSSON und TIGERSTEDT*) in den Perikardialraum eingeführt, und die erwähnte starke Ligatur zugezogen. Oft wurde dieselbe durch eine zweite, etwas tiefer angelegte Ligatur verstärkt, ehe die Pincetten entfernt wurden. Wenn die Einbindung der Perikardialkanüle ausgeführt worden war, wurden meistens die beiden Hälften des Brustkastens wieder aneinandergelegt und zusammengebunden. Die Perikardialkanüle ragte aus dem unteren Ende der Brustwunde heraus und lag in dieser Stellung so ziemlich fixiert. Sie wurde nachher mit einem Pistonrekorder verbunden.

Die Resultate der SANTESSONschen Koffeinversuche sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt. Dieselbe enthält die höchsten Werte vor und nach der Koffeindarreichung, welche die Pulsfrequenz, der Blutdruck, die mittleren Rekorderpulse und die „Minutenpulsgröße" (mittlere Rekorderpulshöhe mal Pulsfrequenz in 1 Min.), schließlich die „diastolische Linie" (Abstand des Fußpunktes der Rekorderpulse von der Nullinie) aufwiesen.

Giftgaben des Koffeinpräparates in cg**)	Pulsfrequenz		Blutdruck		Mittelwert der Rekorderpulse		Minutenpuls-Größe		Diastolische Linie	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
0,5 + 1,5 + 2,0 + 5,0 = 9,0	156	192	46	78	12,73	14,27	1985,9	2199,6	27	26
0,25 + 0,5 + 0,5 + 1,0 + 0,5 + 2,5 = 5,25	135	222	48	112	2,64	8,26	341,6	1506,8 (1729,4)	16,7	13,3
0,25 + 0,5 + 1,0 + 0,5 + 2,5 + 5,0 = 9,75	123	252	29	120	7,29	15,4 (13,6)	896,7	3863,0 (11944,7)	11,3	1,? später 13,2
0,25 + 0,5 + ? + 1,5 + 2,5 + 2,5 + 5,0 > 12,25	222	276	43	109	ca. 1,0	14,0 (20,25)	182,0	3615,6	18,5	20,3
0,25 + 0,5 + 1,0 + 1,5 + 2,5 + 5,0 + 5,0 + 5,0 15,75	132	228	35	96	1,78	6,61	235	1229,5	19,8	19,0
0,25 + 0,5 + 1,0 + 2,5 + 5,0 — 9,25	108	222	20	111	6,57	12,75	644,8	2256,8	22	23

Aus der Tabelle geht hervor, daß durch das Koffein die Pulsfrequenz, der Blutdruck, die Pulshöhe und die Minutenpulsgröße mehr oder weniger hochgradig gesteigert werden. Die Steigerung der Pulsfrequenz ist die Folge der direkten Einwirkung des Koffeins auf das Herz bezw. auf die in letzterem eingebetteten nervösen Apparate; sie tritt auch ein, wenn die Vagi durchschnitten sind. Die Erhöhung des Blutdruckes hängt von einer durch das Koffein bedingten Gefäßkontraktion ab; die Wirkung war um so ausgeprägter, je niedriger der Blutdruck vor der Koffeindarreichung war. Wie verhält sich nun das Herz? Trägt es auch zu der Blutdrucksteigerung bei? „Unzweifelhaft! da die Rekorderpulse mehr oder weniger stark zunahmen, während die „diastolische Linie" nur wenig verändert wurde. Daß die Rekorderpulse größer wurden, hing natürlich in erster Linie damit zusammen, daß, da die Gefäße sich kontrahierten, mehr Blut zum Herzen zurückströmte; das Herz wurde bei

*) JOHANSSON u. TIGERSTEDT, Skandinavisches Arch. f. Physiologie, Bd. 1. u. 2.
**) Die Gaben an reinem Koffein entsprechen ungefähr der Hälfte der angegebenen Werte.

den Diastolen besser gefüllt. Es trieb aber auch bedeutend mehr Blut in die Aorta hinaus, denn sonst wäre nur die Rekorderkurve von der Abszisse emporgehoben worden, ohne daß die Rekorderausschläge größer geworden wären.“ Es waren aber nicht nur die Pulsvolumina vergrößert, und — da die Pulsfrequenz zugenommen hatte — die „Minutenpulsgrößen“ hochgradig gesteigert; sondern das Herz trieb auch die größeren Blutmengen gegen einen bedeutend erhöhten Widerstand heraus. Die Anforderungen an das Herz und die Leistung desselben waren also in hohem Grade gesteigert, das Herz verrichtete pro Minute eine beträchtlich größere Arbeit als vorher. Diese Wirkung trat vor allem dann deutlich zutage, wenn das Herz vorher schlecht arbeitete, die Gefäße schlaff, und der Druck niedrig war. „Der Mechanismus der günstigen Wirkung des Koffeins auf den Zirkulationsapparat, besonders auf einen schlecht arbeitenden, scheint somit vor allem darin zu bestehen, daß es durch Erregung der Gefäßnervenzentren den Blutdruck erhöht und gleichzeitig — oft wenigstens — durch Vermehrung der Pulszahl und auch, wenn nötig und möglich, durch Erhöhung der Kontraktionsenergie des Herzmuskels das Herz befähigt, den größeren Anforderungen zu entsprechen. Die Steigerung des Widerstandes innerhalb gewisser Grenzen ist gewissermaßen eine Bedingung dafür, daß eine günstige Wirkung hervortreten soll; wo jene wegfällt, bleibt auch diese nicht selten aus“. (Vergl. die Versuche von Bock am isolierten Warmblüterherzen.)

Moschus. Moschus ist früher als Analeptikum in extremis häufig gegeben worden. Jetzt scheint seine Anwendung selten geworden zu sein. Weder Gottlieb noch Sahli erwähnen ihn überhaupt auch nur in ihrem Referat über „Herz- und Vasomotorenmittel“ auf dem XIX. Kongreß für innere Medizin. Penzoldt schreibt in seinem „Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung“*) über Moschus und das zuweilen ähnlich benutzte Castoreum: „Moschus und Bibergeil, von denen weder ein wirksames Prinzip, noch eine physiologische Wirkung genügend bekannt ist, werden hie und da als Exzitantien, meist in Agone, verordnet, besitzen aber in der Regel vor anderen derartigen Mitteln kaum irgendwelche Vorzüge, dagegen die Nachteile der Unverläßlichkeit, Unappetitlichkeit und Kostspieligkeit.“

Spezielle Untersuchungen über den Einfluß von Moschus auf den Kreislauf liegen nicht vor. Ich habe zwei Blutdruckversuche mit intravenöser Injektion von Tonkinmoschus angestellt. Auf 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1 g zeigte Blutdruck wie Pulsfrequenz, wie das allgemeine Verhalten des Tieres keinerlei Veränderung. Es fehlt also auch eine theoretische Begründung für die Verwertung des Moschus durchaus.

Äther. Der Äther ist neben dem Kampfer das meist gebrauchte Analeptikum. In unzähligen Fällen wird Äther bei Kollaps — sei es bei Infektionskrankheiten, sei es bei Intoxikationen, sei es bei Blutverlust, sei es bei genuiner Herzschwäche — innerlich oder subkutan angewandt. Es ist sehr schwer, sich über die Wirkung des Äthers als Herzanaleptikum ein sicheres Urteil zu bilden, da die Ergebnisse des Experimentes den Erfahrungen der Praxis diametral gegenüberzustehen

*) VI. Auflage, Jena 1904, S. 209.

scheinen. Die Versuche über Ätherwirkung auf das Herz (dieselben sind oben, S. 940, mitgeteilt) haben nämlich immer nur eine depressive Wirkung des Äthers ergeben. Blutdruckversuche haben allerdings bei Einatmung von Äther per os beim Menschen wie beim Tier (bei letzterem auch bei Einatmung durch die Trachea) im Anfang eine Steigerung des Blutdruckes neben Vermehrung der Pulsfrequenz ergeben. Später wird aber diese wohl nur auf Erregung sensibler Nervenendigungen in den Atemwegen beruhende Drucksteigerung von einer Drucksenkung gefolgt, und der Äther lähmt schließlich das vasomotorische Zentrum wie das Chloroform, das Chloralhydrat oder der Alkohol das tut (vgl. d. nächste Kapitel). Allerdings sinkt der Blutdruck in der Äthernarkose weit weniger stark als in der entsprechend tiefen Chloroformnarkose. Das hängt von der schwächeren Wirkung des Äthers auf das Herz ab. Wenn von Chloroform gerade 100 Moleküle ausreichend sind, um infolge „Herznarkose" Stillstand des Froschherzens herbeizuführen, so sind für die gleiche Wirkung 3600 Moleküle Äther erforderlich (Dieballa, S. 942). In den Versuchen von Bock[622]) am isolierten Säugetierherzen sank der bloß vom Herzen abhängige Blutdruck selbst bei starker, während längerer Zeit fortgesetzter Äthereinatmung nur um wenige Millimeter Hg. Mehrere Tage hindurch täglich stundenlang unterhaltene Äthernarkosen schädigen im Gegensatz zu längeren Chloroformnarkosen das Befinden der Tiere nicht im mindesten, und auch die Organe erleiden keine degenerativen Veränderungen (Selbach[569])).

Alles dieses sind aber nur Beweise dafür, daß der Äther wenig schädlich ist, bezw. weitaus weniger schädlich ist als das Chloroform. Für eine analeptische Wirkung des Äthers liegen in den bisher mitgeteilten Experimenten gar keine Anzeichen vor. Ich habe Blutdruckversuche mit subkutaner Injektion von Äther bei Kaninchen angestellt, wobei ich den Äther zur Vermeidung reflektorischer Gefäß- und Herzwirkungen in ein enerviertes Hinterbein einspritzte. Auf Injektion von 0,1, 0,5, 1,0 ccm Äther war keine Veränderung des Blutdruckes und nur eine geringe Beschleunigung des Herzschlages zu konstatieren.

Den Ergebnissen des pharmakodynamischen Versuches stehen, wie bemerkt, die Erfahrungen der Praktiker gegenüber. Allerdings sind sich die letzteren untereinander über eine positive Wirkung des Äthers keineswegs einig. Pässler[682]) hat bei Versuchen an künstlich infizierten, kollabierten Tieren durchaus keine günstige Wirkung von der Ätherinjektion gesehen (vergl. die ausführliche Besprechung der Pässlerschen Versuche im nächsten Kapitel). Gottlieb und Sahli haben den Äther bei der Aufzählung der Herz- und Vasomotorenmittel nicht mit aufgeführt. Von v. Bauer wird im Penzoldt-Stintzingschen Handbuche der Therapie innerer Krankheiten*) der Äther unter den Mitteln zur Behandlung der allgemeinen Zirkulationstörungen gar nicht erwähnt. Dem gegenüber schreibt Penzoldt in seinem Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung**): „Subkutan und zum Teil auch vom Magen aus wird Äther mit Recht häufig gebraucht als Reizmittel bei Kollapszuständen. Ein sicheres Urteil über seine diesbezügliche Wirksamkeit zu gewinnen, ist nicht leicht. Eine überreichliche und kritiklose Anwendung in schweren Schwächezufällen, besonders auch in dem Agoniestadium tödlicher Krankheiten, welche vielfach den Äthergeruch zu einer charakteristischen Er-

*) III. Aufl., Bd. 3, S. 639.
**) S. 121 f.

scheinung des Sterbezimmers werden läßt, hat namentlich dazu geführt, daß die Zahl der Mißerfolge weit überwiegt. Es ist selbstverständlich, daß ein tiefes Daniederliegen der Zirkulation die für die Entfaltung eines heilsamen Einflusses nötige Aufsaugung des einverleibten Mittels nicht mehr zustande kommen läßt. Ebenso einleuchtend ist, daß selbst ein tatsächlich erzieltes, aber der Natur der Sache nach vorübergehendes Aufflackern der Hirn- und Herztätigkeit, solange andere, das Leben gefährdende Störungen fortbestehen, einen bleibenden Erfolg nicht haben kann. Auf der anderen Seite ist es bei günstigem Einfluß der Ätherapplikation gewöhnlich unmöglich, bestimmt zu sagen, ob nicht der Kollaps ohne dieselbe vorübergegangen wäre. Dennoch habe ich mit der Mehrzahl der Praktiker den Eindruck, daß bei plötzlichen Schwächezuständen in akuten Krankheiten (z. B. Typhus), im Gefolge von chronischer Insuffizienz des Herzmuskels, nach schweren Blutungen Ätherinjektionen von entschiedenem Nutzen sein können."

Es wäre zu entscheiden, was von der nach dem Urteil der Praktiker vorhandenen analeptischen Wirkung des Äthers — und dieses Urteil ist für uns trotz der anscheinend entgegenstehenden Ergebnisse des Tierexperimentes maßgebend — direkte Wirkung auf den Kreislauf (d. h. auf Herz und vasomotorisches Zentrum — die Gefäße selbst kommen sicher nicht in Betracht) ist. Ich glaube, daß eine direkte erregende Wirkung auf Herz und Medulla oblongata nicht besteht. Wohl aber kann der Äther auf reflektorischem Wege erregend wirken. Daß Erregungen sensibler Nerven (Riechen scharfer Stoffe, Frottieren der Haut, kalte Übergießungen im warmen Bade etc.) auf die Zentra der Atmung, der Vasomotion exzitierend wirken können, ist zweifellos. Die Einnahme von „HOFMANNstropfen" bei Ohnmachtsanfällen scheint mir nicht anders zu wirken als das Riechen an „Hirschhorngeist" u. dgl. Des weiteren kann aber sicher auch die allgemeine Erregung der Großhirnrinde (und eine solche findet durch kleine Ätherdosen sicher statt — vgl. das Exzitationstadium bei der Äthernarkose) unter Umständen günstig auf das Herz wirken. Wir wissen ja, daß das Herz durch psychische Vorgänge, Schreck, Freude etc. in intensivster Weise beeinflußt wird. Die hemmenden wie die erregenden Impulse fließen dem Herzen auf dem Wege der extrakardialen Nerven, der „Inhibitoren" und „Augmentatoren" zu. Es ist zweifellos, daß durch Erregung der Großhirnrinde auch die Herztätigkeit, und zwar in ihren sämtlichen Funktionen, angeregt, verbessert werden kann (vgl. auch über Alkohol).

Alkohol. In ungleich höherem Grade noch als über den Äther sind in unserer Zeit die Meinungen über die Bedeutung des Alkohols als Herzanaleptikum geteilt. Hören wir zunächst die Ansicht eines der ausgezeichnetsten klinischen Beobachter, der gleichzeitig sicherlich die Anschauung der Mehrzahl der Praktiker wiedergibt*): „Schon in früheren Jahrhunderten vielfach im Gebrauch, wird der Weingeist in neuerer Zeit von der überwiegenden Mehrzahl der Ärzte als ein sehr wichtiges Hilfsmittel bei der Behandlung zahlreicher Krankheiten angesehen. In neuerer Zeit erheben sich allerdings einzelne Stimmen, um dem Mittel den errungenen Ruhm zu schmälern. Ausgehend von dem gewiß höchst aner-

*) PENZOLDT, Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung. VI. Aufl., S. 112 ff.

kennenswerten Eifer, dem Mißbrauch geistiger Getränke überhaupt zu steuern, und von dem ebenso berechtigten Bestreben, die vielfach zutage tretenden Auswüchse einer übertriebenen Alkoholtherapie zu beschneiden, sind manche dahin gekommen, verschiedene bisher dem Alkohol zugeschriebene Heilwirkungen zu bezweifeln. Die Opposition stützt sich dabei zu sehr auf die teilweise unvollkommenen und sich widersprechenden Ergebnisse der experimentellen Forschung. Eine vorurteilslose Beurteilung der Erfahrungen am Krankenbett kommt zu anderen Resultaten. Zunächst ergibt sich als sehr wichtig, daß bei zweckmäßiger Anwendung, der notwendigen Voraussetzung für den Gebrauch jedes Heilmittels, der Weingeist noch niemals ersichtlichen Schaden gebracht hat. Positiven Nutzen bringt er erfahrungsgemäß in folgenden Richtungen: Erstens wirkt er rasch, wenn auch vorübergehend, als Reizmittel für die Herztätigkeit. Dieser Einfluß läßt sich durch das pharmakologische Experiment, den Blutdruckversuch z. B., nicht erweisen (s. unten). Er wird nur durch die Beobachtung am ermüdeten Muskel etwas gestützt (vgl. Kap. VI, S. 604). Aber schon im gewöhnlichen Leben ist die rasche günstige Einwirkung eines alkoholischen Getränkes bei ohnmachtsähnlichen Zuständen allgemein bekannt. Am Krankenbett belehrt den Arzt bei akuter Herzschwäche oft ein Blick, wie auf Alkoholdarreichung das kollabierte Aussehen sich verändert, noch besser aber der tastende Finger, wie die Pulsgröße und vor allem die Spannung zunimmt. Bei fast allen fieberhaften Krankheiten (Pneumonie, Erysipel, Diphtheritis, akuten Exanthemen) gibt es mehr oder weniger Fälle, welche die Anwendung des Weingeistes als Reizmittel von Anfang an erheischen. Bei den akuten Krankheiten alter Leute, schwächlicher Individuen, sehr fetter Personen, mit chronischen Affektionen, wie Emphysem, Insuffizienz des Herzmuskels Behafteter empfiehlt es sich ebenfalls, von Anbeginn an Alkohol zu reichen, besonders wenn Kleinheit, Weichheit, übermäßige Frequenz oder Unregelmäßigkeit des Pulses schon von vornherein auf Neigung zu Herzschwäche deuten. Bei kräftigen älteren Kindern oder jugendlichen Erwachsenen ist dagegen der Alkohol meist entbehrlich; Ausnahmen bilden schwerere Fällen von Diphtheritis und von septischer Infektion (puerperaler Sepsis vor allem), in denen es notwendig ist, möglichst ausgedehnten Gebrauch von dem Mittel zu machen. Günstige exzitierende Wirkung sieht man ferner zuweilen bei großen Blutverlusten, sowie mitunter auch wohl bei Kollapszuständen im Gefolge von Herzklappen- und Muskelerkrankungen.“

Den Erfahrungen der Praktiker scheinen die Ergebnisse des physiologischen Experimentes zu widersprechen. Es sei aber hier nochmals betont, daß die Darreichung von Alkohol an einen Kranken durch einen kritisch beobachtenden Arzt ebensogut als ein physiologisches Experiment zu betrachten ist, wie der pharmakodynamische Versuch am Tier. — Stellen wir zunächst zusammen, was über die Wirkung des Alkohols auf den Kreislauf, insbesondere auf das Herz, durch Tierversuche ermittelt ist.

Die ersten Versuche über die Einwirkung des Alkohols auf das Herz hat unter SCHMIEDEBERGS Leitung ZIMMERBERG[711]) ausgeführt. Er fand bei Fröschen auf Injektion von 1 ccm 30 % Alkohols mäßiges, auf 2 ccm 30 % Alkohols starkes Sinken der Pulsfrequenz (von 56 auf 46, bezw. von 50 auf 18). Bei Kaninchen bewirkte Einführung von 10 bis 20 ccm 30 % Alkohols in den Magen beträchtliche Pulsbeschleunigung (von 204 auf 288 etc.); jedoch trat letztere auch auf, wenn Kaninchen destilliertes Wasser per Schlundsonde in den Magen gegeben wurde, war

also wohl nur die Folge der Aufregung durch die Einführung der Schlundsonde. (Es ist übrigens zu beachten, daß die Magenschleimhaut von Kaninchen gegen Alkohol, und zwar auch schon gegen 20 % Lösungen, sehr empfindlich ist; man findet nach einmaliger Gabe von Alkohol Rötung, nach öfterer Entzündung der Magenschleimhaut.) Katzen zeigten auf Injektion von 20—40 ccm 30 % Alkohols in den Magen keine wesentliche Veränderung der Pulsfrequenz (180 in 1 Minute), ebensowenig Hunde (Pulsfrequenz 84—120 in 1 Minute), die 60—125 ccm 30 % Alkohols erhielten. Beim Menschen war die Pulsfrequenz nach Trinken von 3—6 Unzen (= 90—180 g) 44 % Alkohols fast ganz unverändert. ZIMMERBERG hat ferner Blutdruckversuche an Katzen gemacht, denen er Alkohol teils in den Magen (60 ccm 40 % Alkohols), teils in die Vena jugularis (11—20 ccm 30 % Alkohols) injizierte. Die Folge war regelmäßig ein beträchtliches Sinken des Blutdruckes (um 15 bezw. 19 Proz.) nebst Verminderung der Pulsfrequenz; das Sinken des Blutdrucks trat auch nach Vagusdurchschneidung ein. ZIMMERBERG schließt aus seinen Versuchen (die alle mit verhältnismäßig sehr großen Dosen Alkohols angestellt sind!), daß man berechtigt sei, dem Alkohol nicht nur eine die Herztätigkeit exzitierende Wirkung völlig abzusprechen, sondern ihm im Gegenteil einen schwächenden Einfluß auf die Herzleistung zuzuschreiben.

MAKI[680]) hat im Straßburger pharmakologischen Institut Versuche über Einwirkung des Alkohols auf das isolierte Froschherz am WILLIAMSschen Apparat angestellt. Er kam dabei zu dem wichtigen, von späteren Autoren allerdings nicht bestätigten Resultat: Kleine Alkoholmengen (2—5 ccm 1 % Alkohols auf 50 ccm Kalbsblut) verursachen eine geringe Steigerung des Blutdruckes; dabei werden die Kontraktionen des Herzens etwas energischer und der Puls beschleunigter. Auch nach vorheriger Abschwächung der Herztätigkeit durch neutrale Kupferlösung (3 mg weinsaures Kupferoxydnatron subkutan injiziert) treten Steigerung des Blutdruckes und kräftigere Kontraktionen des Herzens ein, während die Pulszahl nicht auffallend zunimmt. Wenn größere Mengen Alkohol (10 Proz.) dem Blute beigemischt werden, so tritt eine allmähliche Senkung des Blutdruckes ein, während das Herz verlangsamte, große Pulsationen zeigt, und nach kurzer Zeit Flüssigkeit durch die Herzwand hindurchtritt. Bei Säugetieren (Katze und Kaninchen), denen vorher 7—8 mg Kupfersalz intravenös injiziert waren, war nach kleinen Dosen Alkohol (1 ccm 10 % Alkohol in die Vena jugularis) eine Steigerung des durch das Kupfersalz erniedrigten Blutdruckes zu konstatieren. „Doch sind diese Drucksteigerungen zu gering und wahrscheinlich von Nebenumständen abhängig, sodaß daraus auf eine erregende Wirkung des Alkohols auf das Herz nicht geschlossen werden darf.“

Versuche am WILLIAMSschen Apparat hat auch DRESER[696]) angestellt. Er berichtet: „Alkohol war in kleinenDosen (0,15 g auf 45 ccm Blut) so gut wie unwirksam; nur in einem Versuch sah ich eine ganz vorübergehende und wenig erhebliche Steigerung der absoluten Kraft. Bei irgend erheblicheren Gaben wirkte der Alkohol direkt lähmend ein.“

Die nächsten Untersucher (DIEBALLA am Froschherzen, BOCK am Warmblüterherzen) haben nur lähmende Wirkungen des Alkohols auf das Herz gesehen. (Die Resultate ihrer Versuche sind oben S. 940 und 944 mitgeteilt.) Auch NEWELL-MARTIN hat, wie S. 944 angegeben, am isolierten Hundeherzen nur Schädigung durch den Alkohol ($^1/_4$—1 Proz. dem Blute zugesetzt) konstatieren können. BOTSCHAROW*) hat nach

*) Zitiert nach KOCHMANN[719]).

dem LANGENDORFFschen Verfahren Versuche am isolierten Kaninchenherzen angestellt. Dieselben ergaben, daß Alkohol in einer Konzentration von 1:2000 bis 1:1000 keinerlei Einfluß auf das Herz ausübt. Lösungen von 1:133 vermindern nach 20 Minuten (manchmal erst nach 40 Minuten) die Herzkraft; 2—4 % Lösungen schwächen sehr auffällig die Energie des Herzens, und schließlich bleibt das Herz in Diastole stehen. Durch Ausspülung kann das Herz wieder zum wenn auch nur schwachen Schlagen gebracht werden. Die schwachen Alkohollösungen vermindern die Zahl der Herzschläge, die stärkeren vermehren sie. LÖB[691]) fand am nach LANGENDORFF isolierten Katzenherzen eine „erstaunliche Resistenz gegenüber dem Äthylalkohol". Noch unter dem Einfluß einer 2 % alkoholischen Durchströmungsflüssigkeit schlug das Herz kräftig fort. Eine Veränderung der Gefäßweite der Koronargefäße wurde durch Alkohol nicht hervorgerufen.

GUTNIKOW[712]) hat im v. BASCHschen Laboratorium den Druck in der Karotis wie im linken Vorhof (von einer Lungenvene aus) unter der Einwirkung des Alkohols gemessen. GUTNIKOW brachte den Tieren (kuraresierten Hunden) große Mengen von Alkohol per os bei. Die Resultate seiner Versuche sind in nachstehender Tabelle wiedergegeben:

Eingriff	Zeit	Karotisdruck	Linker Vorhofdruck	Quotient der Herzarbeit
I. Normal	0′	152 mm Hg	16,0 mm Hg	8,99
Alkohol 250 g 50 %	36″	152 „ „	12,3 „ „	12,35
—	1′ 6″	142 „ „	14,4 „ „	9,86
—	7′ 10″	122 „ „	1,5 „ „	81,33
—	29′	82 „ „	0,3 „ „	273,33
Erstickung	30′ 8″	162 „ „	53,5 „ „	3,04
II. Normal	0′	96 „ „	33,2 „ „	2,89
Alkohol 250 g 50 %	28″	94 „ „	36,3 „ „	2,59
—	1′ 2″	84 „ „	34,7 „ „	2,41
—	9′	64 „ „	17,4 „ „	3,51
—	12′ 12″	44 „ „	5,5 „ „	8,00
Erstickung	15′	162 „ „	53,2 „ „	3,08

Man sieht auf die Alkoholeinwirkung den Druck in der Karotis konstant fallen. Zugleich mit dem Druck in der Karotis sinkt auch der Druck im linken Vorhofe. Dies Sinken lehrt, daß keine Stauung im linken Vorhof während des Sinkens des Aortendruckes eintritt, also hat die Kontraktionskraft des Herzens durch den Alkohol keinen Schaden erlitten. Das Sinken des Aortendruckes ist somit darauf zu beziehen, daß die kleinen Arterien erweitert worden sind. Das Sinken des Druckes im linken Vorhof kann davon herrühren, daß dem letzteren — infolge des durch die Gefäßerweiterung verlangsamten Blutstromes — weniger Blut zuströmt. Der Druck wird aber auch dann sinken, wenn die Arbeit des linken Ventrikels sich dergestalt ändert, daß die Diastolen desselben ausgiebiger werden, während zugleich die Systolen ihre Vollständigkeit bewahren. Nun ergeben die Versuche GUTNIKOWS, daß nicht allein der Druck im linken Vorhof sinkt, wenn der Arteriendruck sinkt; es wurde auch ein weiteres Herabgehen des Druckes im linken Vorhofe beobachtet, ohne daß der Aortendruck eine Änderung erfuhr. Dies Sinken kann unmöglich davon herrühren, daß in den linken Vorhof weniger Blut gelangt, denn sonst könnte ja der linke Ventrikel nicht jene Blutmengen empfangen, die nötig sind, um die Arterien bis zu einem gewissen Spannungsgrade zu füllen. Es kann das Sinken des Druckes im linken Vorhof bei gleichbleibendem

Aortendruck nur davon herrühren, daß der linke Ventrikel mehr Blut aus dem linken Vorhof herausschöpft, und dies bedeutet eine Verbesserung der Herzarbeit. Dementsprechend ist das Verhältnis $\frac{\text{Aortendruck}}{\text{l. Vorhofdruck}}$ (der „Quotient der Herzarbeit" nach v. BASCH) bedeutend gesteigert. Wie die postulierte Verbesserung der Herzarbeit zustande kommt, ob durch Einwirkung des Alkohols auf das Herz selbst oder durch Vermittelung der augmentatorischen Nerven, läßt GUTNIKOW unentschieden.

GUTNIKOW hat ferner die Genese der Blutdrucksenkung durch Alkoholeinwirkung studiert. Die Erweiterung der Gefäße ist nicht peripher bedingt: Reizung des Nervus splanchnicus erweist sich auf der Höhe der Alkoholwirkung gleich erfolgreich wie vor derselben; nach Durchschneidung beider Splanchnici wird durch Alkohol keine weitere Gefäßerweiterung hervorgebracht. Es ist vielmehr das vasomotorische Zentrum, dessen Erregbarkeit herabgesetzt wird: auf den Erstickungsreiz wie auf Reizung durch Strychnin steigt der Blutdruck beim Alkoholtier viel weniger hoch an; auch direkte Reizung des bloßgelegten Rückenmarks mit dem elektrischen Strom erzeugt eine geringere Blutdrucksteigerung als beim normalen Tier.

HASKOVEC[713, 714]) gibt an, daß auf intravenöse Injektion kleiner Alkoholdosen beim Hunde (5 ccm 28 % Lösung) eine Steigerung des Blutdruckes zu beobachten ist, und daß diese Steigerung auch auftritt, wenn das Rückenmark zerstört ist: sie rühre somit von einer Verbesserung der Herztätigkeit her. Aber die von HASKOVEC beobachteten Drucksteigerungen sind nach seinen Tabellen bezw. Kurven minimalste, und die Druckerhöhung dauerte nur 6—8 Sekunden (!). Es sind also wohl diese Angaben kaum für die Beurteilung der Alkoholwirkung zu verwerten.

Am gesunden Menschen sind eine kleine Anzahl Blutdruckbestimmungen nach Einwirkung von Alkohol gemacht worden. Dieselben ergeben aber ganz widersprechende Resultate. BINZ und WEISSENFELD[715]) fanden auf Verabreichung von 75 ccm schweren Südweins in der Zeit von 15 Minuten ein Steigen des Druckes von 140 auf 190 mm Hg. Dem gegenüber geben JAQUET und VON DER MÜHLL[716]) an, daß auf Gaben von 44—100 g Alkohol der Temporalisdruck fast ganz unverändert blieb. In zwei Blutdruckversuchen an Kaninchen fanden sie eine geringe Herabsetzung des Blutdruckes ohne vorherige Steigerung. Nach ihrer Meinung ist der Alkohol, wenn keine Zwischenfälle eintreten, so gut wie wirkungslos auf das Herz und den gesamten Kreislauf.

In neuester Zeit ist eine sorgfältige Arbeit von KOCHMANN[719]) über die Wirkung des Alkohols auf Herz und Kreislauf erschienen. KOCHMANN hat zunächst Versuche am BOCKschen Präparat gemacht. Das Ergebnis von 20 geglückten Versuchen (an großen Kaninchen) ist folgendes: 1 ccm 10 % Alkohols in den reduzierten Kreislauf injiziert (Injektion größerer Flüssigkeitsmengen sind bei der geringen Menge zirkulierender Blutflüssigkeit zu vermeiden!) ist ohne jeden Einfluß auf die Herztätigkeit; dagegen kann man schon bei 2 ccm eine minimale Senkung des Druckes wahrnehmen: ferner werden sowohl die Systole wie die Diastole weniger ergiebig, d. h. die Pulse werden kleiner; die Anzahl derselben ist aber nicht geringer geworden. 3 ccm 10 % Alkohols rufen unmittelbar nach der Injektion nicht nur eine Verminderung des Schlagvolumens hervor, was sich in einer Verkleinerung der Pulsgrößen kundgibt, sondern auch eine Verlangsamung der Schlagfolge. Dasselbe — natürlich in noch höherem Grade — tritt auf Gaben von 5—10 ccm

10 % Alkohols ein. Häufig sieht man bei diesen großen Dosen auch eine von Zeit zu Zeit auftretende Unregelmäßigkeit des Herzens, und zwar derart, daß eine Herzkontraktion in einer regelmäßigen Reihe Pulse, was die Minimalhöhe anlangt, größer, was die Maximalhöhe anlangt, kleiner ist („faux pas du coeur" der Franzosen). Die Versuche mit 15 und 20 % Alkohol gaben ähnliche Resultate. Auf 1 ccm 20 % Alkohols kann man schon nach 30 Sekunden eine geringfügige Senkung um 3 Proz. des Anfangsdruckes nachweisen, die jedoch bald wieder verschwindet; 2 und 5 ccm bewirken bereits eine recht auffällige Drucksenkung (in einem Falle um 86 Proz. des Anfangsdruckes), Verkleinerung der Pulshöhe und Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens. Bei Dosen über 5 ccm 20 % Alkohols wird manchmal der Puls auch ein wenig unregelmäßig, doch tritt in der Mehrzahl der Fälle Erholung ein, je nach der Höhe der Dosis bald früher, bald später, bald vollkommen, bald nur teilweise. Selbst nach 5 ccm 20 % Alkohols bezw. 9 ccm 15 % Alkohols kann man manchmal sogar sehr schnelle Erholung eintreten sehen. „Diese Rückkehr zur Norm ist nicht ohne weiteres verständlich. Wenn der Alkohol im Blute bleiben würde, müßte eigentlich eine Reparation des geschädigten Herzens unmöglich sein, eine Tatsache, welche sich auch aus den Versuchen am LANGENDORFFschen Herzpräparat ergibt (s. unten). Man muß annehmen, daß der Alkohol sehr bald aus dem Blute wieder verschwindet; der einzige Weg, welcher ihm bei dieser Versuchsanordnung zur Verfügung steht, sind aber die Lungen, welche allein mit der Außenwelt in Verbindung sind. In welcher Form der Alkohol den Blutkreislauf verläßt, ob als Alkohol oder schon abgebaut als CO_2 und H_2O, vermögen wir auf Grund unserer Versuche nicht zu sagen; unmöglich wäre es nicht, daß er diese Veränderung bei der Herzpassage erleidet." Die tödliche Dosis Alkohol für das Herz wurde bei der BOCKschen Versuchsanordnung gleich 10 ccm 20 % Alkohols gefunden.

Die Versuche am LANGENDORFFschen Präparat (Hunde- und Katzenherz) ergaben folgendes: 0,3 % Alkohol-Blutlösungen lassen das Warmblüterherz im wesentlichen intakt, die Pulshöhe bleibt dieselbe, die Pulsfrequenz ändert sich ebenfalls nicht. Nur in einem Falle war eine geringe Frequenzzunahme von 114 auf 126 zu bemerken, die nach Durchleitung von alkoholfreier Blutlösung wieder verschwand. 0,4 % Alkohol-Blutlösungen brachten bereits einen schädigenden Effekt hervor. Die Pulsfrequenz nahm zwar noch nicht ab, dagegen sank die Pulshöhe schon recht merkbar. Durch 0,5 % Alkohol-Blutlösung war auch immer die Schlagfolge des Herzens verlangsamt; in einem Falle sank sie von 186 auf 144, um sich sofort wieder auf die alte Höhe zu erheben, nachdem alkoholfreies Blut durchgeleitet war. 1 % Lösungen haben natürlich einen noch erheblich schädigenderen Einfluß auf die Herztätigkeit, sowohl was die Pulshöhe als was die Frequenz anbetrifft. Wenn aber auch die Pulshöhe z. B. von 10 auf 6 mm herabging, so schlug doch das Herz immer noch recht kräftig und im allgemeinen auch regelmäßig weiter. Durch die Konzentrationen von 0,4 bis 1 Proz. wurde also „die Herztätigkeit einfach eingeschränkt, indem die Diastole vielleicht etwas weniger stark war als vorher, und besonders die Systole in ihrer Ausgiebigkeit kleiner wurde". Der schädigende Einfluß des Alkohols trat stärker hervor, wenn der Anfangsdruck ein höherer war. Dagegen war nicht zu bemerken, daß 0,3 % Alkohol-Blutlösungen bei hohem Innendruck schon einen schädigenden Einfluß ausgeübt und geringere Konzentrationen als 2 Proz. den Tod veranlaßt hätten. Die schädigende Wirkung des Alkohols setzte

allmählich ein, bildete sich nach mehreren Sekunden zur vollen Höhe aus und blieb nunmehr auf diesem Niveau stehen. Die tödliche Dosis wurde (in Übereinstimmung mit BOTSCHAROW und gegenüber LÖB) zu 2 Proz. Alkohol gefunden, indem diese Konzentration nach ca. 10 Minuten zu Herzstillstand führte. Aber selbst dann war es immer möglich, das Herz wieder zu regelmäßigem Schlagen zu bringen, wenn man alkoholfreie Blutlösung durchströmen ließ; eine vollkommene Erholung fand allerdings nicht mehr statt. Bei niedrigeren Konzentrationen trat dagegen immer eine vollkommene Reparation des Herzens ein, welche sogar auffallend schnell nach Durchströmung mit alkoholfreiem Blut zu bemerken war.

KOCHMANN hat außer mit reinem Alkohol auch Versuche mit alkoholischen Genußmitteln, Wein und Schnaps (Genever) am LANGENDORFFschen Präparate angestellt. Auch diese waren eine Steigerung der Tätigkeit des isolierten Herzens hervorzubringen nicht imstande; fast schien es sogar, als ob der Alkohol in dieser Form stärkere toxische Eigenschaften auf das Herz ausübe als in reinem Zustande.

In weiteren Versuchen wurde der Einfluß des Alkohols auf den Blutdruck am ganzen Tier geprüft. Die bisherigen Blutdruckversuche an Tieren haben, wie oben mitgeteilt, immer nur Blutdrucksenkung auf größere Dosen (auf kleine Dosen keine Veränderung) ergeben. KOCHMANN hat ein anderes Verhalten gefunden. Auf langsame Injektion von 3 und 5 ccm 20⁰/₀ Alkohols ging der Druck wenige Sekunden nach Beginn der Injektion um ein weniges in die Höhe, wobei die Atemschwankungen kleiner wurden; gegen Ende der Injektion verlieren sich diese ganz, der Aortendruck zeigt nunmehr beträchtliche Senkung (um ca. 12 Proz.), und gleichzeitig nimmt auch die Pulszahl um ca. 10 Prozent ab. (Alles dies sind direkte Folgen der unmittelbaren Einwirkung des in die Vena jugularis injizierten Alkohols auf das Herz.) Bald aber steigt der Druck wieder an; die Pulszahl erreicht von neuem ihre frühere Höhe, und die Atemschwankungen sind nunmehr wieder deutlich ausgeprägt. Der Aortendruck hat indessen nicht nur seine frühere Höhe zurückgewonnen, sondern er hat sogar das ehemalige Niveau um ca. 8 Prozent überschritten. Die Drucksteigerung hält ungefähr 3—5 Minuten an; nach dieser Zeit fällt der Druck wieder auf die frühere Höhe herab.

In weiteren Versuchen wurde der Einfluß des vasomotorischen Zentrums ausgeschaltet, indem teils sämtliche Hirnarterien unterbunden, teils das Rückenmark durchschnitten wurde. Um das Herz bei der Unterbindung sämtlicher Hirnarterien mit Sicherheit längere Zeit schlagen lassen zu können, bediente sich KOCHMANN der BOCKschen Methode der Herzisolierung, selbstverständlich jedoch ohne Unterbindung der Aorta descendens. Auf diese Weise gelang es, das Tier unter vollkommener Ausschließung des Hirns und des verlängerten Markes zu den Versuchen zu benutzen. Diese Methode scheint auch noch den Vorzug vor der Durchschneidung des Rückenmarks zu verdienen, weil sie das erstrebte Ziel ohne eigentliche Verletzung der genannten Teile des Nervensystems erreicht. Ein Nachteil besteht nur darin, daß sie komplizierter als die eigentliche Durchschneidung des Rückenmarks ist. Bei beiden Versuchsanordnungen trat nun auf Alkoholinjektion eine Blutdrucksteigerung ein, die weitaus bedeutender war als am intakten Tiere; sie betrug nämlich im Durchschnitt 20 Prozent. Es war nun die Annahme möglich, daß durch den Alkohol die untergeordneten vasomotorischen Zentren des Rückenmarks gereizt würden. Es wurde deshalb das Rückenmark

zerstört. Aber auch dann trat auf Alkoholinjektion die gleiche Steigerung des Blutdruckes ein. Es blieb nun noch die Annahme, daß der Alkohol direkt verengernd auf die peripherischen Gefäße wirke. Dies war nach den Durchströmungsversuchen früherer Autoren wenig wahrscheinlich. KOBERT und andere*) hatten gefunden, daß Alkohol, in mäßigen Mengen der Durchströmungsflüssigkeit zugesetzt, die Gefäße weder erweitert noch verengert. KOCHMANN kam bei Durchströmungsversuchen der Niere wie der hinteren Extremität von Kaninchen zu genau dem gleichen Resultate. Auf eine Vermehrung der Tätigkeit des Herzens war aber die Blutdrucksteigerung — nach den eindeutigen Versuchen am isolierten Herzen, am BOCKschen wie am LANGENDORFFschen Präparat — nicht zurückzuführen. (Auch eine Einwirkung durch die augmentatorischen Nerven kommt nicht in Betracht, da ja das Zentralnervensystem ausgeschaltet war). „Es bleibt also nichts übrig, als den — direkten oder indirekten — Angriffspunkt für die Blutdrucksteigerung in ein Gebiet zwischen Rückenmark und Gefäße zu verlegen. Daß dieses Gebiet höchst wahrscheinlich der Herrschaft des weitverzweigten sympathischen Geflechtes des Abdomens mit seinen zahlreichen Ganglienzellen und Ganglienzellenhaufen untersteht, scheint eine plausible Annahme zu sein.“ Nach KOCHMANN soll also der Alkohol eine Verengerung der Unterleibsgefäße (die Gefäße der Haut werden durch den Alkohol vielmehr erweitert) durch Einwirkung auf die sympathischen Fasern und Ganglien zustande bringen; diese Wirkung trete deutlicher zutage, wenn der Einfluß des vasomotorischen Zentrums (das durch Alkokol vielmehr ungünstig beeinflußt wird) ausgeschaltet werde. Ob diese Erklärung die richtige ist, ob überhaupt die Blutdruckerhöhung durch Alkohol nach Ausschaltung des Zentralnervensystems eine konstante Erscheinung ist, werden weitere Untersuchungen, die offenbar dringend erforderlich sind, zu entscheiden haben.

KOCHMANN hat schließlich noch eine Reihe von Versuchen am Menschen gemacht. Er ließ eine Anzahl Personen 60—80 ccm 10 % Alkohols nehmen und konnte regelmäßig 20 Minuten nach Aufnahme des Mittels eine Blutdrucksteigerung konstatieren. Dies Ergebnis steht im Einklang mit den obenerwähnten Beobachtungen von BINZ, während SWIENTOCHOWSKI[722]) auf allerdings viel größere Dosen Alkohol immer nur eine Blutdrucksenkung sah.

Man kann nicht sagen, daß aus den vorstehend referierten experimentellen Arbeiten sich ein genügender Anhalt für eine analeptische Wirkung des Alkohols ergebe. Fest steht nur, daß der Alkohol in großen Dosen das vasokonstriktorische Zentrum bezw. in noch größeren Dosen das Herz lähmt, was bei der nahen Verwandtschaft des Alkohols mit Äther und Chloroform nicht wunder nehmen kann. Anderseits steht fest, daß eine schädigende Wirkung des Alkohols auf das Herz erst bei recht erheblichen Dosen eintritt. Für eine erregende Wirkung auf das Herz liegen dagegen keine sicheren Anzeichen vor. Es wäre jedoch voreilig, aus den Versuchen am Tier zu schließen, daß der Alkohol beim Fieberkranken, Kollabierten etc. eine günstige Wirkung nicht besitzen könne. Wie schon mehrfach betont, ist die von einem erfahrenen, kritischen Arzt am Krankenbett angestellte Beobachtung über Alkoholwirkung genau ebenso ein pharmakodynamisches Experiment wie der Versuch am Tiere. Dann ist auch sehr zu betonen, daß fast alle Tierversuche am normalen, gesunden Tiere angestellt sind. Ein normales Tier kann sich aber bezüglich der Wirkung von Herzanalepticis ganz anders verhalten als ein Tier mit darniederliegendem

*) Siehe das nächste Kapitel.

Kreislauf. Das haben wir ja aufs deutlichste am Kampfer gesehen, der eine eklatante analeptische Wirkung auch nur am geschädigten Herzen erkennen ließ. Es ist also dringend notwendig, Versuche über Alkoholwirkung am durch Intoxikation, Infektion oder andere Noxen geschädigten Herzen anzustellen. Dann wären exakte Blutdruckmessungen an Patienten (Fiebernden, Geschwächten) nach Alkoholverabreichung sehr erwünscht. Es ist ein großer Mangel, daß Blutdruckbestimmungen an Kranken vor und nach der Eingabe von Herzanalepticis noch kaum gemacht worden sind, und doch wäre dies der nächste Weg, zu einem sicheren Urteile zu gelangen*).

Wenn schließlich auch am geschädigten Herzen eine erregende Wirkung des Alkohols sich nicht erweisen lassen sollte, so kann doch immer noch dem Alkohol die Wertschätzung als Analeptikum, und zwar auch als Herzanaleptikum, erhalten bleiben. Denn, wie wir bereits bei der Besprechung des Äthers betont haben, kann ein Mittel auch — auf dem Wege der augmentatorischen Nerven — günstig auf das Herz einwirken, wenn es die Großhirnrinde in Erregung versetzt. So sicher Kummer und Angst den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen, so sicher können wir — abgesehen von rein menschlichen Erwägungen, denen sich ja der Arzt niemals entziehen wird — dem Kranken Gutes und Nützliches erweisen, wenn wir ihm, zeitweise wenigstens, Angst und Sorge fortschaffen und ihm Lebensmut und Zuversicht in die Adern gießen. Darum geben wir Kranken Wein, weil, wie SAHLI trefflich bemerkt, „der Wein des Menschen Herz erfreut“.

Ganz abgesehen von diesen Erwägungen kann aber der Alkohol in gewissen Fällen Nutzen schaffen, in denen wir die physiologischen Bedingungen dieser günstigen Wirkung schon heute klar erkennen können. Es ist dies der Fall, wenn ein durch einen Erkrankungsprozeß geschädigtes Herz gegen einen durch krankhafte Erregung des vasokonstriktorischen Zentrums oder der Gefäßperipherie abnorm erhöhten Druck ankämpft. Das pathologisch veränderte (verfettete, entzündete) Herz ist leicht ermüdbar. Es liegt also die Gefahr vor, daß gegenüber der erhöhten Anstrengung durch den hoch gesteigerten Blutdruck das Herz plötzlich versagt. Hier wird Alkohol in nicht zu kleinen Dosen den Blutdruck durch seine sedative Wirkung auf das Gefäßnervenzentrum herabsetzen, somit das Herz entlasten und dadurch sichtbar günstig wirken.

Ganz besonders wird die Wirkung des Alkohols — und zwar von geradezu exzessiven Dosen — bei Vergiftung durch Schlangenbiß gepriesen. Einmal mag hier die Beseitigung der ja so erklärlichen Todesangst in dem oben angedeuteten Sinne günstig wirken. Im übrigen liegen die Verhältnisse ganz unklar. Vor allem wird man sich vor Augen halten müssen, daß das Gift verschiedener Schlangen ja durchaus verschieden wirkt. Das Kobragift wirkt kurareartig und tötet schließlich durch Atmungslähmung. Ganz anders das Gift der Klapperschlange. Wie wir im nächsten Kapitel hören werden, führt das Klapperschlangengift durch eine spezifisch zytolytische Wirkung auf die Gefäßendothelien Arrodierung der Gefäße und infolgedessen ausgedehnte Blutungen herbei. Hier ist sehr wohl denkbar, daß durch starke Herabsetzung des arteriellen

*) Daß das Verhalten des Alkohols im Organismus des Kranken unter Umständen eine anderes sein muß, als beim Gesunden, geht, um nur ein Beispiel anzuführen, daraus hervor, daß eine Kranke mit Puerperalfieber ohne Trübung des Bewußtseins und mit nur gutem subjektivem Erfolge ein bis zwei Flaschen starken Weins täglich verträgt, die bei ihr in normalen Zeiten schweren Rausch mit obligatem Katzenjammer erzeugen würden.

Druckes die Intensität der Hämorrhagien beschränkt, und so durch den Alkohol eine „heilsame" Wirkung erzielt werden kann.

Versuche, die ich selbst über die Wirkung des Alkohols bei durch Herzmuskel- bezw. Herznervengifte (Ouabain, Akonitin, Veratrin) vergifteten Tieren angestellt habe, haben noch eine weitere, im klinischen Sinne günstige Wirkung des Alkohols ergeben. Beobachtet man bei derartig vergifteten (nicht narkotisierten bezw. kuraresierten) Tieren den Blutdruck, so zeigt derselbe unregelmäßige Schwankungen. Ganz besonders ist das bei dem Herzgift Ouabain der Fall. Fig. 152 *A* zeigt eine typische Ouabain-Blutdruckkurve vom Kaninchen (nach intravenöser Injektion von 2 mg reinen Ouabains*)). Die fortwährenden Blutdruckschwankungen sind wohl nur zum Teil von direkter Erregung des vasomotorischen Zentrums durch das Gift abhängig; es spielt da der Einfluß der Aufregung, der Krämpfe, der hochgradigen Erregung des Atemzentrums mit hinein; aber auch, wenn die Erregungserscheinungen anscheinend

A

B

Fig. 152. Ouabainkurve — *A* vor, *B* nach Alkohol.

schon vollständig vorübergegangen sind, 20 Minuten z. B. nach der Injektion, schwankt der Blutdruck fortwährend unregelmäßig auf und ab. Die Pulszahl ist hochgradig beschleunigt; die Vagusendigungen sind gelähmt. Auf Injektion von Alkohol (0,25—0,5 ccm 20 % Lösung, langsam intravenös injiziert), beruhigte sich das vorher gewissermaßen in einem Delirium begriffene Vasomotorenzentrum, und anstatt der durchaus unregelmäßigen Kurve *A* erschien die Kurve *B* von schönster Regelmäßigkeit mit etwas verlangsamten, durchaus regelmäßigen Herzschlägen und schönen Atmungschwankungen. Nicht nur die Regellosigkeit des Blutdrucks, sondern auch die arhythmische Herztätigkeit scheint durch kleine Dosen Alkohol beseitigt werden zu können; doch müssen über den letzteren Punkt noch weitere Versuchsreihen angestellt werden. Die „Beruhigung" des vasomotorischen Zentrums durch den Alkohol ist durch-

*) Das Präparat verdanke ich der Freundlichkeit von Herrn Professor LEWIN in Berlin.

aus verständlich, da der Alkohol ja die Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums herabsetzt. Ähnlich heftige, unregelmäßige Erregungen wie bei der Ouabainvergiftung werden nun zwar beim kranken Menschen kaum je beobachtet werden. Anderseits ist es zweifellos, daß bei einer Anzahl Infektionen, insbesondere bei hoch fieberhaften Krankheiten ausgesprochene „Labilität" der Vasomotion besteht (wofür die Anfälle von Schüttelfrost, von „fliegender Hitze" etc. deutlich genug sprechen). In solchen Zuständen ist auch das Herz leicht erregbar (beschleunigter Puls, Herzklopfen auf sensorische oder psychische Reize). Hier kann die beruhigende Wirkung des Alkohols nicht nur subjektiv, sondern auch objektiv nützlich sein.

Nebennierenextrakt. Der Nebennierenextrakt ist die stärkste gefäßzusammenziehende Substanz, die wir kennen (vergl. das nächste Kapitel). Er steigert daher den Blutdruck zu ganz außerordentlichen Höhen. Der Nebennierenextrakt wirkt aber außerdem, und zwar in ganz eminenter Weise, erregend auf das Herz. Dies haben bereits die ersten Untersucher, Olliver und Schäfer, angegeben. Sie beobachteten die Verstärkung der Herzkontraktionen direkt am bloßgelegten Herzen. Immerhin könnte die verstärkte Herzarbeit auf die erhöhte Anforderung, die der hochgradig gesteigerte Blutdruck an das Herz stellt, zurückgeführt werden, brauchte also keine direkte Wirkung der Nebennierensubstanz auf das Herz zu sein. Gottlieb hat aber die direkte Herzwirkung in einwandfreiester Weise — zuletzt am isolierten, aus dem Körper herausgenommenen Säugetierherzen — nachgewiesen. Zunächst machte er Blutdruckversuche an Tieren (Kaninchen), deren Gefäße durch Chloralhydrat (allmähliche intravenöse Injektion von 24 ccm 5 % Lösung) ad maximum erweitert waren. Der enorm gesunkene Blutdruck wurde durch Injektion von Nebennierenextrakt bedeutend gesteigert (z. B. von 15 mm Hg auf 70 mm); die durch Chloralhydrat klein gewordenen Pulse nahmen an Größe zu, sodaß sich oft ganz enorme pulsatorische Druckschwankungen zeigten. Diese Versuche sind aber nicht eindeutig; denn, wie im nächsten Kapitel gezeigt werden wird, ist selbst durch die größten Dosen von Chloralhydrat eine vollständige Lähmung der Gefäßperipherie nicht zu erzielen: Einspritzung von Nebennierensubstanz bewirkt dann immer noch prompte Gefäßverengerung. Gottlieb zeigte aber weiter, daß es durch Nebennierenextrakt gelingt, die Herztätigkeit auch dann noch zu heben, wo sie dem Erlöschen bereits nahe ist. Zum Zweck solcher Versuche führte Gottlieb immer weitere Mengen von Chloralhydrat in den Kreislauf ein, bis das Herz seine Tätigkeit einzustellen begann. Die Pulse werden dann immer kleiner, schließlich arhythmisch und lassen endlich diastolische Stillstände zwischen sich. Injiziert man in diesem Moment Kochsalzlösung oder etwa Digitalissubstanzen in das Venensystem, so kann damit dem unmittelbar bevorstehenden Herzstillstande nicht mehr vorgebeugt werden. Injiziert man aber Nebennierenextrakt, so beginnt das Herz nach 10—20 Sekunden wieder frequenter und regelmäßiger zu schlagen, die Pulse werden groß, und der Blutdruck steigt in überraschend kurzer Zeit auf verhältnismäßig bedeutende Höhen. Das Herz bleibt meist 20—30 Minuten lang in guter Tätigkeit, und erst, wenn nach der flüchtigen Wirkung der Nebennierensubstanz das Chloralhydrat wieder die Oberhand gewinnt, erlahmt die Herztätigkeit wieder, kann aber durch eine zweite Injektion von Nebennierenextrakt von neuem gesteigert und stundenlang erhalten werden. Aber selbst dann, wenn der

Ventrikel fast völlig stillsteht, d. h. wenn seine Bewegungen so schwach sind, daß sie sich kaum mehr auf das Hg-Manometer übertragen und auch am geöffneten Thorax durch Beobachtung des bloßgelegten Herzens kaum mehr wahrnehmbar sind, gelingt es noch, durch Injektion von Nebennierenextrakt das Herz zu neuer Tätigkeit anzuregen, solange der Herzmuskel überhaupt genügend erregbar ist. Diese Wiederbelebung des Herzens kann auffallend lange, bis etwa 5 Minuten nach dem durch Chloralhydrat eingetretenen Herzstillstand, bewerkstelligt werden, wenn man durch Kompression des Thorax oder Massage des Herzens die Wirkung der Injektion unterstützt. Nach vorheriger Injektion von Nebennierenextrakt genügen nur wenige Thoraxkompressionen, um neue Pulse anzuregen, und dieselben nehmen so rasch an Energie und Frequenz zu, daß der Blutdruck in $^1/_2$—1 Minute nach Wiederbeginn der Herzschläge bis zu 50—60 mm Hg ansteigt.

Die günstige Wirkung des Nebennierenextraktes auf den Kreislauf (Blutdrucksteigerung, anfängliche Pulsverlangsamung, die allerdings dann sehr bald in Pulsbeschleunigung — Acceleranswirkung — übergeht, und Verstärkung der Herzkontraktionen) ist — äußerlich wenigstens — der Digitaliswirkung ähnlich. Die Grundwirkung ist aber sicherlich eine ganz verschiedene: die Nebennierensubstanz bringt nie, wie die digitalisartigen Substanzen, am Froschherzen systolischen Stillstand hervor. Im übrigen ist die Gefäß- und Herzwirkung am Frosch bei weitem nicht so ausgeprägt wie beim Warmblüter. Am isolierten Froschherzen beobachtet man nach Gottlieb eine eigentümliche Peristaltik: das Herz ist diastolisch groß, dabei ziehen mächtige, unregelmäßige Kontraktionswellen über den Ventrikel hin; das Pulsvolumen nimmt zu, wiewohl der Ventrikel sich bei der Systole nicht vollständig entleert. Die Reizwirkung des Nebennierenextraktes auf das Herz tritt übrigens auch beim Frosch deutlich hervor: das durch die I. Stanniussche Ligatur in Stillstand versetzte Herz wird zum Schlagen gebracht, und ferner wird der Muskarinstillstand des Froschherzens durch Nebennierenextrakt aufgehoben.

Gottlieb hat ferner die Nebennierenextraktwirkung am Kali-vergifteten Säugetierherzen demonstriert. Er injizierte langsam Kalium nitricum in 1 % Lösung intravenös, bis plötzlich die durch Herzlähmung bedingte steile Blutdrucksenkung eintrat, die „unweigerlich zum Tode führt, falls nicht innerhalb 3—4 Minuten Anstalten zur Wiederbelebung getroffen werden“ (Böhm). Intravenöse Injektion von Nebennierenextrakt wirkt hier nun lebensrettend. „Verfolgt man während sukzessiver intravenöser Einführung von Kalisalz die Blutdruckkurve und injiziert, sobald das rapide Absinken des Blutdruckes den Eintritt der Herzlähmung anzeigt, eine kleine Menge von Nebennierenextrakt intravenös, so zeigen sich alsbald — wenige Sekunden nach der Injektion — stärkere Erhebungen an der steil abfallenden Kurve, das Herz beginnt wieder energisch zu arbeiten, und nach einem kurzen Kampfe gegen den Lähmungszustand werden die Pulse völlig regelmäßig, der Blutdruck geht rasch wieder in die Höhe, ja steigt alsbald über die Norm.

Gottlieb hat schließlich entscheidende Versuche am isolierten Säugetierherzen angestellt, und zwar benutzte er teils das Hering-Bocksche Präparat, teils die Langendorffsche Methode. Am Hering-Bockschen Präparat (Kaninchen, Herz-Lungen-Koronarkreislauf) bewirkt Injektion von Nebennierensubstanz eine eine Zeitlang anhaltende Drucksteigerung sowie gleichzeitig eine nicht unerhebliche Beschleunigung der Herzaktion. Über die Versuche gibt die folgende Tabelle Auskunft:

Versuch	Vor der Injektion		Nach der Injektion	
	Druck	Pulsfrequenz	Druck	Pulsfrequenz
1	105 mm Hg	114	116 mm Hg	156
2	102 „ „	102	123 „ „	138
3	43 „ „	96	74 „ „	138
4	50 „ „	78	64 „ „	96
5	33 „ „	138	68 „ „	162
6	48 „ „	102	130 „ „	156
7	115 „ „	120	140 „ „	168
8	42 „ „	108	75 „ „	144

In den Versuchen am LANGENDORFFschen Präparat (Katzenherz) bewirkte Nebennierenextrakt ein Ansteigen der Exkursionshöhe der Einzelkontraktionen um das 2—3fache, und zugleich trat fast in allen Versuchen eine Beschleunigung der Herzaktion ein.

Versuch	Vor der Injektion		Nach der Injektion	
	Exkursionshöhe	Pulsfrequenz	Exkursionshöhe	Pulsfrequenz
1	2 mm	48	5 mm	60
2	4 „	30	8 „	33
3	3,5 „	72	10 „	72
4	5 „	60	11,5 „	72
5	3,5 „	84	9,5 „	96

Die Versuche GOTTLIEBS ergeben auf das deutlichste die erregende Wirkung des Nebennierenextraktes auf das Säugetierherz. Daneben bewirkt derselbe durch die Verengerung der peripheren Gefäße eine ganz außerordentliche Blutdrucksteigerung. Es könnte darnach auf den ersten Blick scheinen, daß man in dem Nebennierenextrakt ein ganz ausgezeichnetes Analeptikum für Herz und Kreislauf besitze, das man auf Grund exakter, eindeutiger, physiologischer Versuche mit vollster Überzeugung für eine Verwendung am Kranken empfehlen könne. Und doch möchte ich, auf Grund gleich mitzuteilender Versuche, die größte Zurückhaltung in der Verwendung des Nebennierenextraktes als Kollapsmittel anempfehlen. Nur in einer beschränkten Kategorie von Fällen, die bereits GOTTLIEB hervorgehoben hat, dürften sich die Nebennierensubstanzen („Adrenalin", „Suprarenin", „Paranephrin" etc.) als Herzanaleptika empfehlen. GOTTLIEB schreibt: „In manchen Zuständen von Herzkollaps kommt es nur darauf an, das Herz über einen vorübergehenden, gefahrdrohenden Moment hinwegzubringen, um das Leben zu erhalten. Ein solcher Fall wäre z. B. der drohende Herztod in der Chloroformnarkose; denn in diesem Falle befindet sich das Herz vorübergehend — bis zur Austreibung des an Chloroform zu reichen Blutes — in einem ähnlichen Zustande, wie in den oben mitgeteilten Chloralhydratversuchen. Mit der infolge der Nebennierenextraktinjektion wiedereinsetzenden Herztätigkeit wird auch die Gefahr durch die Austreibung des chloroformhaltigen Blutes beseitigt. In der Tat gelingt es an Kaninchen, wenn durch brüske Chloroformeinatmung Herzstillstand eingetreten ist, den Blutdruck durch Nebennierenextrakt wieder in wenigen Minuten nicht bloß zur Norm, sondern sogar bis über dieselbe zu steigern." Es ist wohl kein Zweifel, daß in diesem einen speziellen Falle das Nebennierenextrakt von günstigem,

ja geradezu lebensrettendem Einflusse sein kann. Ganz anders liegt die Sache bei dem durch eine längere konsumierende Krankheit, durch hohe Temperatur, durch einen Entzündungsprozeß, durch Infektion oder subchronische oder chronische Intoxikation geschädigten Herzen. Ein solches Herz ist sehr häufig anatomisch verändert; jedenfalls ist es dem normalen Herzen gegenüber geschwächt, abnorm ermüdbar. Die wesentlichste Wirkung der Nebennierensubstanz besteht nun (bei intravenöser Injektion — die subkutane ist ja überhaupt unwirksam —) in der starken Verengerung sämtlicher peripherer Gefäße und der dadurch bedingten ganz exzessiven Blutdruckerhöhung (vgl. hierüber das nächste Kapitel). Die enorme Blutdrucksteigerung bei intravenöser Injektion, die übrigens regelmäßig von starker Beschleunigung des Pulses (nach vorübergehender Verlangsamung) begleitet ist, dürfte nun zunächst dem Kranken höchst unangenehme Sensationen bereiten. Sie bedeutet aber außerdem für das geschwächte Herz, das mit einem Male gegen einen exzessiven Druck anzukämpfen hat, eine eminente Gefahr. Mag auch das Herz selbst durch die Nebennierensubstanz vorübergehend zu heftig gesteigerter Tätigkeit aufgepeitscht werden, es liegt die Gefahr nahe, daß es der gewaltigen

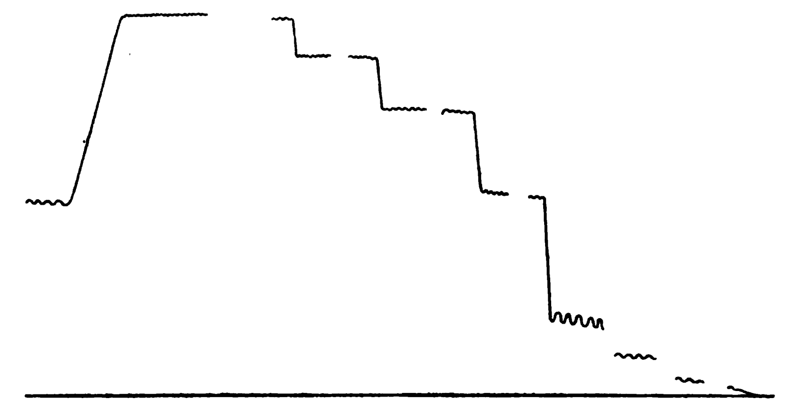


Fig. 153. Druckabfall nach Adrenalininjektion bei Phosphorvergiftung.

Überanstrengung gegenüber erliegt und mit einem Male versagt. Daß dies tatsächlich der Fall sein kann, geht aus nachstehenden, von mir angestellten Versuchen hervor. Ich habe Kaninchen mit Phosphor (10 mg) bezw. Diphtherietoxin (5 mg) vergiftet, um eine Schwächung bezw. anatomische Veränderung (Verfettung bezw. parenchymatöse Degeneration) des Herzens zu erzielen. Die Schwächung des Herzens war bei Diphtherietoxin nach ca. 24 Stunden, bei Phosphor nach 36—48 Stunden deutlich ausgeprägt. Der Blutdruck war gesunken, der Herzschlag meist (manchmal stark) verlangsamt. Bei einem Phosphortier betrug z. B. der Aortendruck 36 Stunden nach der subkutanen Injektion von 10 mg Phosphor (als Phosphoröl) 68 mm Hg, die Pulsfrequenz 124. Nun injizierte ich 0,0001 g Adrenalin intravenös. Der Blutdruck stieg sofort mächtig empor — bis auf 134 mm Hg, die Pulsfrequenz nahm außerordentlich zu — auf 264 (30 Sekunden nach der Injektion): also scheinbar, „in klinischem Sinne", eine außerordentlich günstige Wirkung. Der Blutdruck fiel, nachdem er seine Maximalhöhe erreicht, anfangs, wie in allen Adrenalinversuchen (s. das nächste Kapitel), in typischer Weise ganz langsam und allmählich ab (s. Fig. 153), dann plötzlich aber knickte die

Blutdruckkurve — infolge plötzlichen Versagens des Herzens — senkrecht ab; der Druck fiel um 14 mm Hg, erhielt sich durch einige Sekunden auf diesem Niveau, sank dann plötzlich wiederum senkrecht um 18 mm ab, blieb hierauf einige Sekunden konstant, bis er wieder rapid sank; dieses Spiel wiederholte sich, bis schließlich der Druck bis tief unter das Anfangsniveau gefallen war. Gleichzeitig hatte die Pulsbeschleunigung einer außerordentlichen Pulsverlangsamung Platz gemacht. Die Exkursionen des Einzelpulses waren anfangs noch hoch, nahmen aber progressiv, unter weiterem Fallen des Blutdruckes ab, und 2 Minuten nach der ersten plötzlichen Drucksenkung war das Herz tot und auch durch eine neue Injektion von Nebennierenextrakt nicht mehr zum Leben zu erwecken. (Das Tier hätte nach Kontrollversuchen ohne das Nebennierenextrakt noch viele Stunden zu leben gehabt.) Ein ganz analoges Resultat erhielt ich bei einem durch Diphtherietoxin vergifteten Kaninchen, dem ich ebenfalls Nebennierenextrakt als „Analeptikum" eingespritzt hatte. Der Blutdruck stieg auf 0,0001 g Adrenalin von 56 mm Hg auf 132 mm, hielt sich eine beträchtliche Zeit hoch (also wiederum scheinbar „sehr schöne" Wirkung), ging dann ruckweise bis auf 28 mm Hg herab, um nach wenigen Minuten nach langsamen, großen, dann immer kleiner werdenden Herzpulsen auf Null abzusinken.

Diese Versuche lehren, daß das theoretisch scheinbar ideale Herz- und Gefäßanaleptikum Nebennierenextrakt in praxi nur mit größter Vorsicht zu verwenden, d. h. nur in ausgewählten Fällen anzuwenden, in anderen aber geradezu zu vermeiden ist.

4. Digitalisartig wirkende Pharmaka.

Zu der pharmakologischen Gruppe der digitalisartig wirkenden Körper werden alle Pharmaka gerechnet, die am Froschherzen systolischen Stillstand hervorrufen. Es scheint dies auf den ersten Blick keine sehr glückliche Umschreibung der praktisch so eminent wichtigen Gruppe. Tatsächlich stellt diese Umschreibung durchaus keine Definition des Wesens der Digitaliswirkung dar; es ist zur Kennzeichnung der Gruppe nur eine, und zwar die „toxische" Seite der Wirkung herangezogen, während die eigentlich viel wichtigeren Tatsachen der Pulsverlangsamung und der Vermehrung der Kontraktionskraft des Herzens von Kalt- und Warmblütern, die ja für die praktische Verwendung allein in Betracht kommen, in jener Kennzeichnung der Gruppe gar keine Berücksichtigung finden. Es hat sich aber durch vielfache Erfahrungen herausgestellt, daß jene Körper, die in typischer Weise systolischen Stillstand am Froschherzen hervorrufen, zugleich immer auch die letztgenannten Wirkungen am Warmblüter wie auch am Menschen hervorbringen, und deshalb wird an jener „Umschreibung" (nicht „Definition" oder „Charakterisierung") festgehalten.

In der Digitalis purpurea wie in anderen Digitalisarten finden sich als wirksame Bestandteile Digitalin, Digitalein und Digitoxin.

Das Digitalin*) ist ein in Wasser sehr wenig lösliches, amorphes oder nur sehr schwer kristallisierendes Glykosid, welches beim gelinden Kochen mit verdünnten Säuren das harzartige, zur Pikrotoxingruppe gehörende Digitaliresin liefert. Das „Digitalinum verum Kiliani" ist nicht verschieden von dem Schmiedebergschen Digitalin.

*) Nach Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 225 ff.

Dem Digitalin schließt sich in bezug auf die meist sehr geringe Löslichkeit in Wasser und wohl auch nach der elementaren Zusammensetzung eine größere Reihe stickstoffreier, amorpher oder kristallisierbarer Glykoside an, zu denen auch die wirksamen Bestandteile verschiedener afrikanischer Pfeilgifte gehören.

Zu den ältesten Arzneimitteln dieser Gruppe gehört die Meerzwiebel, in deren Schalen das sehr wirksame, amorphe, aber nicht harzartige Scillain enthalten ist, mit welchem das Adonidin der Adonis vernalis, A. cupaniana und amurensis die genannten Eigenschaften teilt. Dem harzartigen Oleandrin verdankt der gemeine Oleander zum Teil seine große Giftigkeit. Harzartig ist auch das Apocynin, welches neben dem Apocynein im indianischen Hanf, Apocynum cannabinum, vorkommt. Das kristallisierbare, in Wasser ziemlich leicht lösbare Strophantin bildet den wirksamen Bestandteil der von Strophantus hispidus stammenden Strophantussamen. Ihm nahe zu stehen scheint das von ARNAUD (1888) aus einem ostafrikanischen Pfeilgift dargestellte Ouabain, während das von BÖHM (1889) in einem südwestafrikanischen Pfeilgift gefundene kristallisierbare Echujin die gleiche elementare Zusammensetzung wie das Digitalin hat. Das Antiarin scheint in dem Milchsaft der javanischen Antiaris toxicaria in einer in Wasser ziemlich leicht löslichen und einer sehr schwer löslichen Form vorzukommen. Den Digilatincharakter haben weiter die kristallisierbaren Glykoside Evonymotoxin von Evonymus artropurpureus, das Thevetin und Thevetoxin, ersteres in Thevetia nereifolia, letzteres in Th. Iccotli, und endlich das Urechitin und Urechitoxin, beide in Urechitis suberecta.

Das in den Helleborusarten sich findende Helleborein repräsentiert am besten die in Wasser leicht löslichen Gifte dieser Gruppe. Das Digitalein unterscheidet sich vom Digitalin im wesentlichen nur durch diese Löslichkeit in Wasser. Mit ihm scheint das Neriin des Oleanders identisch zu sein. Ebenso löslich sind das Kovallamarin der Maiblumen, das Odallin aus den Samenkernen von Cerbera Odallam, das Apocynein, ferner das Koronillin, welches in der Coronilla scorpioides und wohl auch in anderen Coronillaarten enthalten ist, und endlich das Cheiranthin aus den Samen des Goldlacks, Cheiranthus cheiri. Alle diese Substanzen sind Glykoside.

Dagegen sind das in Wasser gänzlich unlösliche Digitoxin der Digitalisblätter, das Cerberin und das kristallisierte Thanginin keine Glykoside. Die zu dieser Gruppe gehörenden Stoffe scheinen besonders in afrikanischen Pfeilgiften sehr verbreitet zu sein. Auch die Rabelaisia philippensis enthält ein solches Herzgift.

Das Bufotalin aus dem Hautdrüsensekret der Kröte ist stickstofffrei, löst sich leicht in Alkalien und wirkt genau wie die Stoffe dieser Gruppe.

Das digitalinartig wirkende Erythrophlein aus der Rinde von Erythrophleum guinense ist ein Alkaloid.

Bei der Betrachtung der Digitaliswirkung ist — sowohl beim Kaltblüter wie beim Warmblüter — streng zwischen zwei verschiedenen Wirkungstadien zu unterscheiden: dem ersten, für die therapeutische Verwendung allein in Betracht kommenden „erregenden Stadium“ (zuweilen auch in nicht sehr korrekter Weise als „therapeutisches Stadium“ bezeichnet), in dem wir Vermehrung der Kontraktionsenergie und Verlangsamung des Pulses beobachten, und das „toxische Stadium“, das sich beim Kaltblüter durch systolischen Ventrikelstillstand, beim Warmblüter durch

Pulsbeschleunigung (Vaguslähmung) und Herzarhythmie bezw. schließliche Herzlähmung charakterisiert.

In der Entwicklung der Lehre von der Digitaliswirkung können wir gewissermaßen vier Perioden unterscheiden. In der ersten Periode, die vor allem in den klassischen Untersuchungen von TRAUBE ihren Ausdruck findet, wird die Wirkung der von den Praktikern mit so glänzendem Erfolg benutzten Digitalis im Blutdruckversuch am Warmblüter untersucht, bei welchem Versuch bekanntlich die Wirkungen auf das Herz und die auf das Gefäßsystem nie scharf auseinandergehalten werden können. Dann folgte die Untersuchung der Wirkung der Digitalis auf das isolierte Froschherz, die die spezifische Herzmuskelwirkung der Digitalis ergab. Diese Untersuchungen gingen hauptsächlich von der SCHMIEDEBERGschen Schule aus. Dieselbe hat zunächst mit einer gewissen Einseitigkeit die Digitaliswirkung einzig und allein auf die Beeinflussung des Herzens zurückgeführt. Dem gegenüber war es ein Verdienst KOBERTS, die Gefäßwirkung der Digitaliskörper ins rechte Licht zu stellen. Er zeigte in Durchströmungsversuchen an isolierten Organen, daß die digitalisartigen Substanzen die Gefäße prompt zur Verengerung bringen. Diese Gefäßwirkung wurde in neuerer Zeit von FR. PICK und von GOTTLIEB und MAGNUS mittels eleganter Methoden auch am lebenden Warmblüter bestätigt. (Ausführliches hierüber s. im nächsten Kapitel). Unterdessen hatte man gelernt, das von dem übrigen Körper isolierte Warmblüterherz in ähnlicher Weise wie das isolierte Froschherz zu pharmakodynamischen Versuchen zu benutzen. Damit war die neueste Periode inauguriert, in der alsbald eine Anzahl vortrefflicher Untersuchungen über den Einfluß der Digitalis auf das isolierte Säugetierherz erschienen, durch die, wenn auch nicht alle, so doch die wichtigsten Fragen über die Herzwirkung der Digitalis gelöst worden sind.

Zu den experimentellen Untersuchungen über Digitaliswirkung ist relativ selten das Infus der Digitalisblätter, das ja in der Praxis weitaus am häufigsten zur Verwendung kommt, benutzt worden, sondern meist die besser dosierbaren, einheitlich zusammengesetzten Präparate Digitalin, Digitoxin und die der Digitalis ganz gleich wirkenden Strophantin und Helleborein. Es haben sich immer Bestrebungen geltend gemacht, auch in der Praxis die Stelle der so inkonstanten Präparate der Rohdroge einheitliche, chemisch-reine Körper zu setzen*). Dies begegnete anfangs großen Schwierigkeiten. Das Helleborein wie das ältere Strophantin waren für die innere Medikation wie für subkutane Einspritzungen nicht geeignet wegen ihrer heftigen lokalen Reizwirkung. Über das Digitalinum verum KILIANI, das anfangs als zuverlässig und prompt wirksam gelobt wurde, hörte man sehr bald nur wenig mehr: man kann sich nicht des Eindrucks erwehren, daß dem Digitalin nicht der volle Heilwert der Digitalisblätter zukomme. Dagegen fand das Digitoxin immer mehr Anerkennung; dasselbe scheint tatsächlich alle Eigenschaften der Digitalis (auch die ungünstigen Nebenwirkungen auf den Magen etc.) zu besitzen. Das Digitoxin ist aber in Wasser nicht löslich, daher zur subkutanen Injektion nicht zu verwenden (es wäre hierzu auch ganz ungeeignet, da das Digitoxin auf das subkutane Zellgewebe nekrotisierend und eitererzeugend wirkt). In neuester Zeit ist von CLOETTA ein „lösliches Digitoxin", Digalen genannt, hergestellt worden, das prompte Digitaliswirkung entfaltet und

*) Vgl. hierüber: FRÄNKEL, Über die physiologische Dosierung von Digitalispräparaten. Ther. d. Geg., 1902, S. 106.

auch subkutan zu injizieren sein soll. (Die Injektionen sind aber recht schmerzhaft.) Ein ganz ausgezeichnetes Präparat stellt das GOLAZsche Digitalisdialysat dar, das auf Grund pharmakologischer Prüfung stets gleichmäßige Zusammensetzung (oder vielmehr physiologische Wirksamkeit) erhält; neben dem Dialysat aus Digitalis purpurea wird ein kräftiger wirkendes aus Digitalis grandiflora hergestellt, das mehr Digitoxin enthält. In Frankreich, Belgien, Holland sind bereits seit langer Zeit Strophantuspräparate (hauptsächlich Tinctura Strophanti) mit bestem Erfolge gegeben worden; der therapeutische Erfolg soll der gleiche wie bei Digitalis, die Nebenwirkungen aber bei weitem weniger unangenehm sein. Nun bestand aber bisher der Mißstand, daß die Strophantuspräparate eine durchaus inkonstante Zusammensetzung zeigten, zumal da Strophantussamen von ganz verschiedenen Spezies zur Verwendung kamen. Diesem Übelstand ist in jüngster Zeit in glücklicher Weise abgeholfen worden, indem man in dem aus Samen von Strophantus gratus dargestellten Stophantin ein Präparat fand, das chemisch rein darzustellen, also von stets gleicher Zusammensetzung ist, das gut vertragen wird, volle Digitaliswirkung entfaltet und auch zur subkutanen Verwendung (es ist in Wasser gut löslich und reizt angeblich nicht) geeignet ist.

Die Digitalis ist von dem englischen Arzt WITHERING 1785 in die Praxis eingeführt worden*). WITHERING erwähnt zuerst die Pulsverlangsamung am Menschen. SCHIEMANN, der die ersten Versuche mit der Digitalis an Tieren anstellte (1786), sah sie auch an der Katze und am Hunde eintreten. Die Beobachtung der Pulsverlangsamung ist von allen späteren Beobachtern bestätigt worden. Eine große Anzahl von Praktikern glaubte in ihr das Wesen der Digitaliswirkung suchen zu müssen und leitete von ihr alle heilsamen Wirkungen der Droge ab. Indessen hatten bereits am Ende des vorigen Jahrhunderts einige ausgezeichnete englische Ärzte ihr Augenmerk auf das Verhalten der Herzenergie unter dem Einfluß der Digitalis und auf die Beschaffenheit des Pulses gerichtet. Durch ihre sorgfältigen Beobachtungen war schon damals, fast ohne jede experimentelle Grundlage, im wesentlichen das Richtige erkannt worden. BEDDOES ließ sich von einem Mechaniker ein nicht weiter beschriebenes Instrument konstruieren, mit dessen Hilfe er sich davon überzeugte, „daß die Digitalis die Stärke der Zirkulation vermehre“, wenn sie in nicht-nauseosen Dosen angewendet werde. Er ist geneigt, anzunehmen, daß die Kontraktilität der Herzmuskelfaser vermehrt werde. Nach MOSSMANN muß die heilsame Wirkung der Digitalis dem Einfluß auf das Herz und auf die Gefäße zugeschrieben werden. Die Digitalis verlangsame die Pulsschläge, ohne die Stärke der Herzschläge zu vermindern. KINGLAKE spricht sich über diese Verhältnisse am klarsten und bestimmtesten aus: „Der Puls, obwohl weniger schnell und weniger frequent, ist deshalb nicht weniger kräftig; im Gegenteil, die Tätigkeit des Herzens und der Arterien ist vermehrt, der Puls voller, elastischer, besser entwickelt; die Wandungen des Herzens nähern sich stärker bei jeder Systole und entfernen sich ebensosehr bei der Diastole; dadurch wird eine größere Blutmenge in die Arterien übergeführt“.

Auf Grund von Versuchen an Tieren versuchte zuerst TRAUBE[740]) (in der ersten seiner Digitalisarbeiten — 1851) eine Erklärung für die

*) Vgl. für das Folgende SCHMIEDEBERG, Beitrag zur Kenntnis der pharmakologischen Gruppe des Digitalins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 10, S. 170 ff. und CUSHNY, On the action of the Digitalis series on the circulation in mammals. Journ. of exper. Med., vol. 2, p. 234.

Pulsverlangsamung zu geben, die für ihn als Kliniker das Hauptinteresse zu haben schien. Er wies nach, daß sie von einer Vagusreizung abhängig sei. Kurz vorher hatten LUDWIG und HOFFA gezeigt, daß Vagusreizung den Druck im arteriellen Gebiet vermindere. TRAUBE schloß daher, daß auch die Digitalis den arteriellen Druck herabsetzen müsse.

Bereits 1839 hatte BLAKE in Edinburg mit Hilfe des Hämodynamometers Versuche an Hunden über den Blutdruck bei Digitalisinfusion angestellt [737]). Er beobachtete entweder sofortigen Herzstillstand oder ein Absinken des arteriellen Druckes (direkte Herzwirkung der intravenös injizierten Digitalis), auf welches sehr bald eine beträchtliche Steigerung des Blutdruckes über die Norm (bis um 160 Proz.) eintrat; er schloß aus diesen Tatsachen, daß die Digitalis erstens eine direkte Wirkung auf das Herz ausübe und zweitens die kleinen Gefäße verengere. BLAKE hat somit das Verdienst, zuerst das Verhalten des Blutdrucks richtig beobachtet und die Herzwirkung der Digitalis nachgewiesen zu haben. Auch BRIQUET [739]), der gleichfalls noch das Hämodynamometer anwandte (1853), sah Erhöhung des arteriellen Druckes neben Pulsverlangsamung eintreten.

LENZ [741]), der 1853 unter BIDDERS Leitung Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Pulsfrequenz, Seitendruck und Stromgeschwindigkeit ausführte, benutzte das Digitalin bezw. einen Digitalisaufguß, um — entsprechend der oben mitgeteilten TRAUBEschen Anschauung — einen ähnlichen Einfluß auf den Kreislauf zu erzielen wie bei Vagusreizung, nämlich Pulsverlangsamung und Drucksenkung. Er fand in allen vier von ihm angestellten Versuchen, in denen er die genannten Präparate Hunden in die Hals- bezw. Schenkelvene einspritzte, zwar die bekannte Pulsverlangsamung, nicht aber, wie er erwartet hatte, während derselben eine Erniedrigung, sondern eine Steigerung des Blutdruckes, die recht beträchtlich war. Es stieg der Druck

im	1.	Versuche	von	136	mm	Hg	auf	240	mm	Hg,	also bis	auf	150 Prozent
„	2.	„	„	102	„	„	„	139	„	„	„ „	„	133 „
„	3.	„	„	138	„	„	„	156	„	„	„ „	„	112 „
„	4.	„	„	162	„	„	„	205	„	„	„ „	„	127 „

LENZ tritt daher der Ansicht TRAUBES entgegen, daß die Digitalis den Vagus reize (und später lähme), und daß auf dieser Wirkung der günstige Einfluß des Mittels beim Herzkranken beruhe, da wohl der Einfluß der Digitalis auf die Pulsfrequenz, welche nach der vorübergehenden Verlangsamung eine Beschleunigung erfährt, der Reizung und Durchschneidung des Vagus gleiche, der Einfluß auf den Blutdruck dagegen in beiden Fällen sehr verschieden sei, indem bei der Vagusreizung der Blutdruck bedeutend herabgesetzt, nach Digitalis dagegen gesteigert sei.

1861 hat dann TRAUBE [740]) seine berühmt gewordenen Blutdruckversuche mit Digitalis mitgeteilt.

Ich gebe im nachstehenden drei der TRAUBEschen Versuchsprotokolle wieder.

(Siehe Tabellen Seite 998.)

Aus den Versuchen ergeben sich folgende Sätze: Gleich oder nur ganz kurze Zeit nach der Einspritzung des Digitalisinfuses in Dosen, welche die in heißem Wasser löslichen Bestandteile von ca. 8 Gran (0,48 g) der gepulverten Blätter enthalten, beginnt die Pulsfrequenz zu sinken, die Spannung des Aortensystems dagegen zuzunehmen. Das Maximum der Spannung fällt jedoch nicht in den Zeitraum, in welchem die Pulsfrequenz abnorm niedrig ist, sondern erst in die Zeit, in welcher

Experiment I, kleiner, ziemlich kräftiger Hund (nicht narkotisiert).

Zeit	Pulsfrequenz	Karotisdruck	Bemerkungen
1 Uhr 10 1/2 Min.	105	190,0 mm Hg	Intravenöse Injektion einer Spritze Digitalisinfus
1 „ 15 1/2 „	95	187,4 „ „	
1 „ 17 3/4 „	68	186,0 „ „	
1 „ 20 1/2 „	59	189,8 „ „	II. Injektion
1 „ 23 3/4 „	46	192,4 „ „	
1 „ 26 1/2 „	53	216,8 „ „	
1 „ 29 „	86	241,8 „ „	III. Injektion
1 „ 33 1/2 „	172	247,0 „ „	
1 „ 36 1/2 „	182	234,0 „ „	
1 „ 39 1/2 „	192	206,6 „ „	
1 „ 40 1/2 „	198	195,4 „ „	
1 „ 44 1/2 „	212	160,2 „ „	
1 „ 47 1/2 „	198	137,6 „ „	IV. Injektion.

Um 1 Uhr 54 1/2 Minute unter Verminderung der Pulsfrequenz und rascher Abnahme des Blutdrucks Tod.

Experiment II, mittelgroßer Hund.

Zeit	Pulsfrequenz	Karotisdruck	Bemerkungen
1 Uhr 23 Min.	122	174,0 mm Hg	Injektion von einer Spritze Digitalisinfus
1 „ 26 1/2 „	120	177,8 „ „	
1 „ 29 1/2 „	91	182,2 „ „	II. Injektion
1 „ 34 1/2 „	74	192,6 „ „	
1 „ 37 „	75	177,0 „ „	III. Injektion.
1 „ 42 „	78	185,0 „ „	
1 „ 45 „	87	—	
1 „ 49 „	175	248,8 „ „	
1 „ 52 „	154	197,0 „ „	Die Herzkontraktionen sind so klein, daß eine große Anzahl nicht mehr verzeichnet wird.
1 „ 55 „	139	171,8 „ „	
1 „ 58 „	142	—	
2 „ 0 „	130	155,2 „ „	

Experiment III, Hund unter Mittelgröße, musterhaft ruhig.

Zeit	Pulsfrequenz	Karotisdruck	Bemerkungen
1 Uhr 4 Min.	126	147,8 mm Hg	Injektion von einer Spritze Digitalisinfus
1 „ 7 „	85	171,0 „ „	
1 „ 10 „	83	185,0 „ „	II. Injektion
1 „ 13 „	73	179,4 „ „	
1 „ 16 „	160	227,2 „ „	
1 „ 19 „	191	217,6 „ „	
1 „ 21 1/2 „	205	201,8 „ „	
1 „ 24 „	184	187,6 „ „	III. Injektion

Um 1 Uhr 27 1/2 Minute unter rasch abnehmendem Druck und weiterer Verminderung der Pulsfrequenz Tod.

die Pulsfrequenz wieder zugenommen und weit über das normale Mittel sich erhoben hat. Auf dem Maximum der Blutdruckhöhe angelangt, verhält sich die Spannung im Aortensystem zu der normalen Spannung im Durchschnitt wie 142 : 100. Das Maximum der Spannung tritt früher ein als das Maximum der Pulsfrequenz. Eine abnorm niedrige Spannung beobachtet man erst kurze Zeit vor dem Tode; in diesem Zeitraum ist zwar auch die Pulsfrequenz im Sinken begriffen, aber doch immer noch weit höher als die normale Pulsfrequenz. TRAUBE faßt das Gesamtergebnis seiner Versuche in folgende Sätze zusammen (die bekannten TRAUBEschen „drei Stadien der Digitaliswirkung"): „Bei allmählicher Einwirkung des Giftes auf den Zirkulationsapparat beobachtet man zunächst ein Stadium, in welchem die Pulsfrequenz sinkt, die Spannung des Aortensystems steigt. Hierauf folgt ein Stadium, in welchem die Pulsfrequenz plötzlich ganz außerordentlich zunimmt, während der Druck anfangs noch weiter steigt. Im dritten Stadium fällt der Druck plötzlich — bei dauernd hoher Pulsfrequenz — ab; es folgt Herzarhythmie und eventuell Tod.

TRAUBE hat nachgewiesen, daß die Pulsverlangsamung im ersten Stadium auf Reizung des Vaguszentrums beruht. Durchschnitt er beide Vagi, so trat auf Digitalisverabreichung keine Pulsverlangsamung ein. Die Pulsverlangsamung schlägt im weiteren Verlauf der Digitalisvergiftung (bezw. bei größeren Digitalisdosen) in Pulsbeschleunigung um. Diese ist durch eine Lähmung der Endigungen des Vagus im Herzen bedingt; denn, reizt man jetzt den Nervus vagus, so führt die Reizung — wie bei Atropinvergiftung — nicht mehr zu Herzstillstand.

Die Blutdrucksteigerung nach Digitalis ist — das hält TRAUBE ohne weitere Beweise für ausgemacht — durch eine Verstärkung der Herztätigkeit bedingt; ebenso erfolge das Absinken des Blutdrucks auf große Digitalisdosen und die Pulsarhythmie durch direkte Einwirkung auf das Herz. TRAUBE gelangt also zu dem Schluß, daß die Digitalis zwei Angriffspunkte ihrer Wirkung habe, das Vaguszentrum und den Herzmuskel, ein Satz, der noch heute zu Recht besteht.

TRAUBE gibt weiter an, daß zuweilen auch bei durchschnittenen Vagis auf Digitalisinjektion eine Pulsverlangsamung erfolge, die allerdings weitaus geringer sei, als die durch Reizung des Vaguszentrums bedingte. Es würden also durch mäßige Digitalisdosen außer dem Vaguszentrum auch die peripheren Vagusendigungen — wenn auch nicht in so ausgesprochenem Maße — erregt. KLUG[742]) hat allerdings bestritten, daß außer der zentralen auch eine periphere Vagusreizung in Betracht komme; nach Durchschneidung der Vagi falle die Pulsverlangsamung dnrch Digitalis ganz fort. Dem stehen aber die positiven Beobachtungen von ACKERMANN, MARMÉ, BULGARI, SCHNABL, POPPER und KAUFMANN gegenüber, die fanden, daß Vagusdurchschneidung die Verlangsamung des Herzschlages durch Digitalis nicht ganz zu verhüten vermag; ACKERMANN[743]) behauptet allerdings, daß sie nach Atropinisierung ausbleibe. BÖHM[744]) sowie KAUFMANN[740]) fanden, daß (im „ersten" Stadium der Digitaliswirkung) die Erregbarkeit des Vagus vermehrt sei.

A. B. MEYER wollte die Erregung des Vaguszentrums der durch die Digitalis bedingten Blutdrucksteigerung zuschreiben. Diese Meinung wurde auch von LAUDER-BRUNTON aufrecht erhalten. Zahlreiche Beobachter (KAUFMANN, BUBNOW, POPPER, CUSHNY und andere) haben aber gezeigt, daß die Pulsverlangsamung auch bei nicht erhöhtem, sogar bei vermindertem Blutdruck beobachtet wird, daß sie somit eine direkte Wirkung

der Digitalis auf das Vaguszentrum bezw. auf die im Herzen selbst gelegenen, das Tempo der Herztätigkeit regulierenden Apparate sei.

Die Pulsbeschleunigung in dem zweiten („toxischen") Stadium der Digitaliswirkung führt TRAUBE, wie bemerkt, auf eine Lähmung der Vagusenden zurück, da Vagusreizung in diesem Stadium keine Pulsverlangsamung bezw. Herzstillstand herbeiführe. ACKERMANN findet diese Erklärung ungenügend, da auch nach Lähmung durch Atropin noch eine weitere Beschleunigung des Herzschlages durch große Digitalisdosen herbeigeführt werde. Die Tatsache, daß der Vagus für elektrische Reize unerregbar wird, ist durch ACKERMANN selbst, BUBNOFF, KAUFMANN etc. bestätigt. Nur MARMÉ bestreitet sie. Bei Kaninchen (die vorher aufgeführten Experimente, insbesondere die TRAUBEschen beziehen sich auf Hunde) ist die Reizung des Vagusapparates durch mäßige Dosen Digitalis wenig ausgesprochen; anderseits findet auf große Dosen Digitalis nur eine geringe Beschleunigung über die Norm hinaus statt; nach KLUG und MARMÉ ist die Reizung des Vagus beim Kaninchen immer von Erfolg (Pulsverlangsamung bezw. Herzstillstand) begleitet. Dem muß ich auf Grund von Kaninchenblutdruckversuchen mit Digitalin, Digitoxin, Strophantin, Ouabain entschieden widersprechen: der Vagus ist im „toxischen" Stadium, bezw. auf große Dosen Digitalin absolut unerregbar. Es kann allerdings vorkommen, daß die Herzlähmung durch diese Gifte so plötzlich eintritt, daß das Stadium der Vaguslähmung sehr stark abgekürzt ist. KLUG nimmt an, daß die Beschleunigung des Herzschlages einer Steigerung der Erregbarkeit der motorischen Ganglien des Herzens zu verdanken sei. BUBNOFF glaubt, daß für die Pulsbeschleunigung außer der Lähmung der inhibitorischen Nerven auch eine Erregung der Akzeleratoren in Betracht komme. (Über den Einfluß der Digitalis auf die Schlagfrequenz des isolierten bezw. des ganglienfreien Herzens s. weiter unten).

TRAUBE hatte, wie bemerkt, ohne direkte Beweise angenommen, daß die Steigerung des Blutdruckes, die er auf Digitalisinjektion beobachtete, allein eine Folge der verstärkten Herztätigkeit sei. (Diese Meinung hat, wie in der Einleitung schon erwähnt, auf Grund von Froschherzversuchen auch die SCHMIEDEBERGsche Schule aufrecht erhalten.) Bereits BLAKE hatte aber, wie oben mitgeteilt, eine Verengerung der peripheren Gefäße zur Erklärung der Blutdrucksteigerung durch Digitalis mit herangezogen. Auch MARMÉ, BRUNTON, MEYER und BRUNTON, MEGEVAND, SIERGIEJENKO, v. SCHROFF, LEGROUX, GOURVAT, ACKERMANN, BRUNTON und PYE, RUMMO und FERRANINI, BUBNOFF und KLUG. BRUNTON und TUNNICLIFFE geben Gefäßverengerung als Ursache bezw. Mitursache der Blutdrucksteigerung an, und zwar nehmen MARMÉ, MEGEVAND, SIERGIEJENKO eine Erregung des vasomotorischen Zentrums an, während die Mehrzahl der Forscher eine direkte Verengerung der Gefäße durch Digitalis beschreiben (so sahen BRUNTON und PYE, BUBNOFF und KLUG Kontraktion der Gefäße auf Digitalisinjektion auch nach Durchschneidung der vasomotorischen Nerven). Schließlich haben KOBERT und sein Schüler THOMSON die Verengerung der Gefäße durch Digitalis bei Durchströmung isolierter, „überlebender" Organe unwiderleglich nachgewiesen. Zu den gleichen Resultaten sind, z. T. mittels der plethysmographischen Methode, FR. PICK, BRADFORD und PHILIPPS, GOTTLIEB und MAGNUS gekommen. (Ausführliches über die Gefäßwirkung der Digitaliskörper s. im nächsten Kapitel.)

ACKERMANN hat den Druck in der Vena iliaca gemessen; er fand, daß er praktisch durch Digitalis nicht beeinflußt werde. POPPER fand,

daß nach Strophantusinjektion der venöse Druck fiel, während der arterielle stieg. Wenn das Herz sehr langsam schlägt, und der Aortendruck nur wenig gesteigert ist, kann es vorkommen, daß auch der Venendruck in die Höhe geht.

Was den kleinen Kreislauf anbetrifft, so fand TSCHISTOWITSCH bei Durchströmungsversuchen, daß die Gefäße der „überlebenden" Lunge auf Zusatz von Helleborein zur Durchströmungsflüssigkeit sich stark verengern. Es ist aber zu betonen, daß, wenn auch die Lungengefäße bei Durchströmungsversuchen extra corpus sich in ihrer Weite verändern, sie doch innerhalb des Organismus sich ganz anders verhalten, daß wenigstens der Druck in der Arteria pulmonalis nicht steigt (vergl. nächstes Kapitel über Beeinflussung des kleinen Kreislaufs). BRADFORD und DEAN fanden eine ganz unbedeutende Zunahme des Druckes in der Arteria pulmonalis nach Strophantin, während auf Digitalin sich eine bedeutendere Steigerung zeigte. POPPER fand den Druck in der Arteria pulmonalis nur ganz wenig vermehrt. OPENCHOWSKI beobachtete erst ein Fallen, dann ein Steigen bis etwas über die Norm, gibt aber an, daß diese Druckänderungen in der Arteria pulmonalis allein von den Strömungsänderungen im großen Kreislauf abhängig seien (vergl. das folgende Kapitel). Es geht also aus diesen Untersuchungen hervor, daß gegenüber den Druckänderungen im großen Kreislauf der Druck im kleinen Kreislauf keine wesentlich in Betracht kommenden Änderungen zeigt.

Wir kommen nunmehr zur Schilderung der Herzwirkung der Digitalis (die Gefäßwirkung wird, wie bemerkt, im nächsten Kapitel besprochen werden), und zwar zunächst der Wirkung auf das Froschherz.

Am Froschherzen*) läßt sich zunächst eine mehr oder weniger starke Verlangsamung der Schlagfolge, sowie eine Volumzunahme der einzelnen Pulse nachweisen. Es ist dies das „erste" („erregende", „therapeutische") Stadium der Digitaliswirkung. Die Verlangsamung der Pulsfrequenz hängt nicht von einer Erregung der Hemmungsvorrichtungen des Herzens ab, denn sie tritt ebensogut ein bezw. bleibt unverändert, wenn die Vagusendigungen im Herzen durch Atropin gelähmt werden. (Über die Vermehrung des Pulsvolumens wird weiter unten ausführlich gesprochen werden.) In dem „zweiten", „toxischen" Stadium der Digitaliswirkung beobachtet man eigentümlich unregelmäßige, sogenannte peristaltische Bewegungen des Herzventrikels, worauf dann — meist ziemlich rasch — der charakteristische Stillstand des Ventrikels in systolischer Stellung eintritt, dem nach kurzer Zeit auch die Ruhe der Vorhöfe folgt.

Nur an Rana temporaria**) kommen die geschilderten Wirkungen leicht und in typischer Weise zustande, weit weniger vollständig an Rana esculenta. An dem Herzen der letzteren Art ist namentlich die „Peristaltik" kaum vorhanden, der Ventrikel kommt vielmehr allmählich zum Stillstand, und dieser ist ein verhältnismäßig labiler, indem er mit einzelnen oberflächlichen Kontraktionen abwechselt und durch mancherlei Einflüsse vorübergehend aufgehoben wird. Das Herz von Lacerta viridis verhält sich wie das von Rana temporaria, während am Krötenherzen der

*) Vgl. für das Folgende SCHMIEDEBERG, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 227.

**) Nach SCHMIEDEBERG, a. a. O., S. 227 ff.

Stillstand nur schwer oder gar nicht zustande kommt. Das Herz von Krebsen und Mollusken stellt seine Schläge ohne nachweisbare systolische Stellung ein.

Nach dem Eintritt des systolischen Stillstandes ist das Herz zunächst nicht gelähmt, d. h. die Erregbarkeit oder, besser gesagt, die Fähigkeit, kräftige und frequente Pulsationen auszuführen, hat es nicht eingebüßt. SCHMIEDEBERG hat nämlich gezeigt, daß, wenn man das Herz durch Flüssigkeitsdruck auf das Herzinnere zur Ausdehnung, also gleichsam gewaltsam in die diastolische Stellung zurückbringt, lebhafte, kräftige Kontraktionen eintreten, die beim Nachlassen des Druckes und der Ausdehnung aufhören, indem der Ventrikel sofort in seine systolische Stellung zurückkehrt. Schließlich wird aber der Herzmuskel völlig unerregbar; er stirbt ab.

Die Vorhöfe schlagen noch eine Zeitlang fort, nachdem der Ventrikel bereits zum Stillstand gekommen ist. Wenn ihre Pulsationen dann aufgehört haben, so sind sie völlig gelähmt. „Ein durch veränderte Elastizitätsverhältnisse bedingter Stillstand, wie am Ventrikel, kommt bei ihnen nicht zustande, weil ihre Systole niemals zum Verschwinden des Innenraums führt, sodaß die Kontraktionen, wie am künstlich ausgedehnten Ventrikel, trotz der Vergiftung ohne Hindernis weitergehen können."

Das Wesen der Digitaliswirkung besteht (was das „erste" Stadium der Digitaliswirkung auf das Froschherz anbetrifft) nach SCHMIEDEBERG darin, „daß die Elastizitätsverhältnisse des Herzmuskels ohne Beeinträchtigung seiner Kontraktilität in eigenartiger Weise verändert werden". Es wird nämlich nach Versuchen am Froschherzen auf der ersten Stufe der Wirkung der elastische Widerstand des Herzmuskels, den er einer auf ihm lastenden Flüssigkeitsäule entgegensetzt, vermindert, d. h. also seine Dehnbarkeit vermehrt. Doch kehrt das Herz sofort zu dem Ausgangsvolumen zurück, wenn die Belastung durch die Flüssigkeitsäule aufhört, sodaß also der Muskel zugleich eine größere Dehnbarkeit und eine sehr vollkommene Elastizität besitzt. Infolge dieser Elastizitätsveränderungen tritt regelmäßig eine Verstärkung der Diastole und Vergrößerung des Pulsvolumens ein, sodaß mit jeder Herzkontraktion mehr Blut ausgetrieben wird als vom unvergifteten Herzen. Dabei erfährt die absolute Kraft des Herzens keine Vergrößerung.

Diese „Leitsätze" sind aus im SCHMIEDEBERGschen Laboratorium angestellten experimentellen Untersuchungen abgeleitet worden. Zunächst hat SCHMIEDEBERG [776]) selbst nachgewiesen, daß es sich bei der Digitaliswirkung um eine Beeinflussung des Herzmuskels, und zwar, wie er meint, nur der Elastizität, nicht der Kontraktilität handelt. Den so bekannt gewordenen Versuch über die „Wiederbelebung" des durch Digitalis zu systolischem Stillstand gebrachten Herzens durch Erhöhung des Innendrucks schildert SCHMIEDEBERG folgendermaßen:

„Führt man eine Kanüle durch die Hohlvene in den Vorhof ein, fixiert sie durch Umschnüren der Stelle zwischen Sinus und Vene, und läßt darauf unter wachsendem Drucke eine passend verdünnte Kochsalzlösung oder mit letzterer verdünntes Kaninchen- oder Schweineserum in das Herz einströmen, sodaß Kammer und Vorhöfe ausgedehnt werden, so treten bei einem gewissen Grade der Ausdehnung regelmäßig kräftige Kontraktionen beider Abschnitte des Herzens ein, die bei nicht zu großen Gaben des Giftes und einer guten Beschaffenheit der zur Ausdehnung verwendeten Flüssigkeiten längere Zeit fortbestehen können. Das Herz

verhält sich, abgesehen von der durch die Ausdehnung bedingten Gestaltveränderung, anscheinend wie ein normales. Hört die Ausdehnung auf, so kehrt es häufig unmittelbar, zuweilen erst nach mehreren Schlägen, in den früheren Zustand der systolischen Ruhestellung zurück, um bei wiederholter Ausdehnung in derselben Weise in Pulsationen zu geraten. Je stärker die Giftwirkung ist, desto größer muß im allgemeinen der Druck sein, um das Herz in den diastolischen Zustand überzuführen und zu Pulsationen zu veranlassen; zuweilen ist dazu eine Flüssigkeitsäule von 0,5 m erforderlich. Erst nach größeren Gaben des Giftes, besonders, wenn man sie direkt auf das Herz appliziert, stellt sich eine Lähmung des letzteren in dem Sinne ein, daß selbst durch die stärkste Ausdehnung keine Pulsationen mehr hervorgerufen werden können.

„Der Herzmuskel zeigt also das Bestreben, den möglichst hohen Grad der Verkürzung einzunehmen. Es zeigt sich in diesem Verhalten kein Unterschied an dem bereits abgestorbenen gegenüber dem noch lebensfähigen Ventrikelmuskel. Letzterer läßt sich nach wie vor in hohem Grade ausdehnen und kehrt beim Nachlaß des Druckes wie eine Kautschukblase (nur weniger rasch) in den früheren Zustand der stärksten Zusammenziehung zurück, sodaß dabei die Innenwandungen des Ventrikels sich wie vorher wieder berühren. Erst allmählich nimmt er die bekannten Eigenschaften eines unter anderen Bedingungen abgestorbenen Ventrikelmuskels an: er wird schlaffer, läßt sich weit weniger ausdehnen und kehrt nicht so vollständig in die frühere Ruhelage zurück.

„Ein Erregungszustand und ein davon abhängiger Tetanus des Ventrikels läßt sich mit diesem Verhalten schwer in Einklang bringen. Es hat vielmehr den Anschein, als ob unter dem Einfluß jener Gifte die Elastizität des Muskels ohne Abnahme der Vollkommenheit größer geworden sei, und als ob mit der Zunahme derselben der selbständige Übergang des letzteren in den diastolischen Zustand immer mehr behindert werde, bis auch die genannten künstlichen Eingriffe ihn nicht mehr zuwege zu bringen imstande sind. Vielleicht wirken die muskellähmenden Gifte diesem Zustande dadurch entgegen, daß sie die Elastizität des Muskels herabsetzen. Ein durch derartige Gifte, z. B. Saponin, Apomorphin, die neutralen Doppelsalze des Kupfers u. a. gelähmtes Herz ist schlaff und mehr oder weniger ausgedehnt, sodaß es gerade das entgegengesetzte Verhalten von dem eines Digitalisherzens zeigt.

„Wie weit die Annahme gerechtfertigt ist, daß am letzteren eine Veränderung der elastischen Kräfte die Ursache des tetanusartigen Zustandes sei, wird sich erst mit Hilfe genauerer Messungen der Elastizitätsverhältnisse des vergifteten und unvergifteten Herzmuskels mit einiger Sicherheit entscheiden lassen“.

In einer bekannten Arbeit hat WILLIAMS[778]) mittels der nach ihm benannten Methode (s. „Methodol. Teil“, S. 829) die Einwirkung der Digitalis (in Wirklichkeit des Helleboreins) auf das isolierte Froschherz untersucht. Mittels des benutzten Apparates hat er einmal die bei dem einzelnen Herzschlag geleistete Arbeit (Druck mal Pulsvolumen), und zweitens die absolute Kraft des Herzens (die höchste zu erreichende Druckhöhe) bestimmt. Er beobachtete, wenn er einige Tropfen einer 1 % Helleboreinlösung in die das Herz umspülende Außenflüssigkeit brachte, nach wenigen Minuten schon eine Verlangsamung der Pulse unter Zunahme der Höhe derselben sowie erhebliche Steigerung des mittleren Druckes. Eine Erhöhung der absoluten Kraft des Herz-

muskels tritt nicht ein, da die Druckhöhe, die das Herz in maximo zu erzeugen vermag, durch Helleborein nicht geändert wird. Das Helleborein führt somit nur eine größere Ausnutzung der Herzkraft herbei, indem unter seinem Einfluß eine Volumzunahme der einzelnen Herzkontraktionen eintritt; damit ist eine mehr oder weniger starke Pulsverlangsamung verbunden. Die letztere ist nicht von einer Erregung der Hemmungsvorrichtungen im Herzen bedingt, denn sie tritt in gleicher Weise auf, wenn auch die letzteren durch Atropin gelähmt sind. „Es wird mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Einwirkung des Helleboreins auf das Herz ein Zustand geschaffen. der in seinem Einfluß auf die Diastole identisch ist mit der Wirkung eines großen Widerstandes oder Druckes, gegen welchen das Herz zu arbeiten hat. Die Blutdrucksteigerung ist ausschließlich die Folge der durch das Digitalin veränderten Elastizitätszustände des Herzmuskels.“

Dreser hat sodann in seiner Arbeit „Über Herzarbeit und Herzgifte“ *) die Wirkung des Helleboreins auf das Herz analysiert. Er arbeitete am Williamsschen Apparat und schrieb zugleich die Exkursionen des Ventrikels mit Plethysmographie (s. „Methodol. Teil“, S. 833) auf. „Die wesentlichste Veränderung, welche das Helleborein an dem Aussehen der Kontraktionskurve hervorrief, war die Verlängerung der Dauer der Systole. In dem Aussehen der Kurve drückte sich diese Erscheinung dadurch aus, daß statt des normalen spitzen Gipfels sich ein „Plateau“ ausbildete. Bei der eingehenderen Untersuchung stellte sich heraus, daß diese Verbreiterung der systolischen Kuppe zum Plateau eigentlich nichts Spezifisches für die Digitalinwirkung sei. Läßt man nämlich ein unvergiftetes Herz bei niedrigeren Belastungen als den gewöhnlichen, optimalen, arbeiten, so stellt sich eine ganz ähnliche Erscheinung ein, selbstverständlich unter ansehnlicher Abnahme des gesamten Pulsvolumens. Das Helleborein verschiebt somit gewisse Erscheinungen, die normaliter nur bei ganz niedrigen Belastungen vorkommen, nach oben auf der Skala der Belastungen.“ Die von den einzelnen Herzpulsen geförderte Blutmenge ist unter der Helleboreinwirkung ganz beträchtlich vermehrt. Dreser gibt folgende zwei Versuchsprotokolle:

Menge des von je 30 Pulsen geförderten Blutes

I			II		
Normal	0,455	ccm	Normal	0,461	ccm
Nach Helleborein	0,524	„	Nach Helleborein	0,473	„
Etwas später	0,549	„	„ „	0,5975	„
„ „	0,560	„	„ „	0,711	„
„ „	0,690	„	„ „	0,712	„
„ „	0,727	„			

Daß die Vermehrung des Pulsvolumens durch Digitalin von einer Vermehrung der Dehnbarkeit des Herzmuskels (bei vollkommen erhaltener Elastizität) abhängt, hat direkt erst Durdufi nachgewiesen[779]). Durdufi benutzte zu seinen Bestimmungen das Verfahren, dessen sich Dreser zur Bestimmung der Dehnungskurve des Herzens bedient hat**). Das Herz wird durch Durchströmung mit physiologischer Kochsalzlösung zum Stillstand gebracht, und dann die Volumzunahme gemessen, die der Ventrikel erfährt, wenn er mit steigenden Flüssigkeitsäulen belastet wird.

*) Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 24, S. 221.

**) Dreser, Über Herzarbeit und Herzgifte. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 24, S. 232.

Die auf diesem Wege erhaltenen Zahlen geben eine Vorstellung von den Elastizitätsverhältnissen des normalen Herzens. Sodann wird dasselbe Herz mit Blut, dem das betreffende Gift zugesetzt ist, durchspült, bis die Vergiftungserscheinungen deutlich eingetreten sind. Jetzt wird das vergiftete Herz mittels der Chlornatriumlösung, welcher aber eine bestimmte Menge des Giftes zugesetzt ist, von neuem zum Stillstand gebracht, und hierauf werden in derselben Weise wie am unvergifteten Herzen die Elastizitätsverhältnisse bestimmt:

Höhe der Flüssigkeitsäule in cm	Volumzuwachs in Teilstrichen	
	Normal	Nach Helleborein
0—20	1,0	1,4
30	0,5	0,9
40	0,5	0,7
50	0,3	0,7
60	0,3	0,7
70	0,3	0,6
80	—	0,2
90	—	0,2
100	—	0,3
110	—	0,3

Man sieht also, daß das Helleborein die Dehnbarkeit des Herzmuskels vermehrt. Dabei ist die vermehrte Dehnbarkeit mit einer sehr vollkommenen Elastizität verbunden, da das Herz sofort zu dem früheren Volumen zurückkehrt, wenn die Belastung aufhört.

Während die von der SCHMIEDEBERGschen Schule gegebenen Mitteilungen über Digitaliswirkung im allgemeinen recht summarisch gehalten sind, und nur selten ausführlichere Versuchsreihen in extenso mitgeteilt werden, liegt von BÖHM[744]) eine ausführliche Mitteilung über seine Untersuchungen über die Digitaliswirkung auf das Froschherz vor. BÖHM schildert zunächst die Wirkung der Digitalisinjektion beim Frosch:

„Werden einem Frosch 1—3 Tropfen einer 5% Digitalinlösung subkutan injiziert, so zeigt sich gewöhnlich im allerersten Anfange die Herztätigkeit gar nicht beeinflußt. Nach 3—5 Minuten bemerkt man indessen schon eine gewisse Veränderung in der Form der Herzbewegungen, und zwar tritt meistens zuerst eine gewisse Modifikation der diastolischen Ausdehnung des Ventrikels ein. Man bemerkt, daß die Diastole in zwei getrennte Momente zerfällt; die Ausdehnungswelle wird auf der halben Höhe von einer zweiten, rudimentären Systole unterbrochen, was sich in der Kurve als ein exquisiter Dikrotismus zu erkennen gibt. Während so die Diastole auch einigermaßen in die Länge gezogen erscheint, hat die Systole an Energie bedeutend gewonnen; der Ventrikel zeigt sich jetzt auf der Höhe der Systole vollkommen weiß, ein Zeichen, daß er seinen Inhalt bis auf den letzten Tropfen ausgetrieben hat. Sein Kontraktionsbestreben ist so stark geworden, daß während der Diastole noch einmal eine schwache systolische Erhebung erfolgt, die sich eben in dem oben beschriebenen Dikrotismus ausspricht. Dieser Zustand kann sehr leicht dazu führen, daß die Zahl der Herzschläge auf einmal ohne vorherige Änderung ihres Tempos auf die Hälfte der ursprünglichen Schlagzahl reduziert erscheint. Die Vorhöfe sieht man hierbei unausgesetzt sehr kräftige Bewegungen ausführen; mehrmals wurde beobachtet, daß sie infolge ihrer nutzlosen Bestrebungen, den Ventrikel mit Blut zu füllen, geborsten sind. — Der Ventrikel gelangt, nachdem der eben geschilderte Zustand 5—15 Minuten

gedauert, und die Zahl der deutlichen Herzschläge noch 1—2mal sich um die Hälfte vermindert hat, zum systolischen Stillstande. Die Vorhöfe arbeiten noch eine Zeitlang fort, bis sie endlich an ihrer vergeblichen Arbeit erlahmen und dann, strotzend mit Blut gefüllt, in Diastole stillstehen. Am Ventrikel selbst beobachtet man, entsprechend dem vorherigen Rhythmus, noch leise oberflächliche Bewegungen, die gleichsam ein Zeugnis davon geben, daß das Herz nicht aufgehört hat, rhythmische Impulse zu erhalten, daß es aber nicht mehr imstande ist, aus dem Zustande der Zusammenziehung in den der Erschlaffung überzugehen. Dies das gewöhnliche Bild der Digitalinwirkung bei mittleren Dosen (1—3 mg).

„Einigermaßen modifiziert wird die Erscheinungsreihe, wenn man kleine Dosen ($^1/_2$ mg) Digitalin gibt. Auch hier bemerkt man zu Anfang nur ganz unerhebliche Veränderungen, auch kommt zuweilen jener oben beschriebene diastolische Dikrotismus zur Beobachtung. Sehr bald aber treten an derartigen Herzen eigentümliche Unregelmäßigkeiten auf. Die Diastole ist auch hier wieder das zuerst veränderte Moment. Sie wird eine partielle, und jedesmal bleiben gewisse Partien des Ventrikels im diastolischen Momente im Zustande der Kontraktion; so kommt es, daß bald die Herzspitze während der Diastole sich aneurysmenartig vorwölbt, während die Herzbasis kontrahiert bleibt, bald auch umgekehrt die Herzspitze einen weißen, warzenartigen Anhang an der sich diastolisch erweiternden Herzbasis bildet. Diese partiellen Diastolen wechseln zuweilen regelmäßig miteinander ab. Manchmal bleiben auch gewisse Teile des Ventrikels längere Zeit hindurch beständig in Kontraktion und nehmen erst später wieder an der Diastole Anteil. Man kann die Erscheinungen nicht wohl mit peristaltischen Bewegungen vergleichen, da es keineswegs regelmäßige Kontraktionen sind, die sich über den Herzmuskel hinziehen.

„Endlich ist noch von einer dritten Art der Digitaliswirkung zu berichten, die zwar in viel selteneren Fällen zur Beobachtung gelangt als die beiden eben beschriebenen Formen, die aber nichtsdestoweniger für die Theorie der Digitaliswirkung von Bedeutung ist. Mittlere Dosen (1—2$^1/_2$ mg Digitalin) haben nämlich zuweilen eine mehr allmähliche Abnahme der Herzfrequenz zur Folge, wobei die eben auseinandergesetzten Irregularitäten der Ventrikelbewegung vollständig ausbleiben, und das diastolische Moment im Gegenteil sehr prononciert erscheint. Die Abnahme der Zahl der Herzschläge ist hier oft sehr beträchtlich, und es gelang sogar mehrmals, an solchen Herzen diastolischen Stillstand zu beobachten, ganz ebenso, wie er nach Vagusreizung oder Muskarinvergiftung einzutreten pflegt. In anderen Fällen kam der diastolische Stillstand nur an den Vorhöfen zustande. Immer aber war er nur von kurzer Dauer, und meistens traten dann im späteren Verlaufe die oben beschriebenen sonstigen Symptome der Digitalinwirkung auf."

Über das Verhältnis des Digitalinherzens zu anderen Giften teilt BÖHM folgendes mit:

Bei kuraresierten Fröschen erscheint die Digitalinwirkung aufs Herz in keiner Weise modifiziert; auch nachträgliches Kuraresieren eines mit Digitalin vergifteten Frosches hat auf das Zustandekommen und den Verlauf der Vergiftungsymptome am Herzen keinen Einfluß.

Atropin ist nicht imstande, die Wirkung des Digitalins auf das Froschherz hintanzuhalten. Die Verlangsamung der Herzschläge, die partiellen Kontrakturen und der systolische Stillstand erfolgen ebenso wie am unatropinisierten Tiere.

Bereits SCHMIEDEBERG hatte angegeben, daß man den diastolischen Stillstand des Muskarinherzens durch kleine Dosen Digitalin zu heben imstande sei. BÖHM erhielt das gleiche Resultat.

„Es dauert indessen doch viel länger, bis man den Muskarinstillstand durch Digitalin zum Schwinden bringt, als dies bei Atropin, Veratrin und anderen Giften der Fall ist, die die Erregbarkeit der im Herzen gelegenen Hemmungszentren aufheben. Besonders die Vorhöfe widerstehen sehr lange (20 Min.), ehe sie wieder zu schlagen anfangen, während die Ventrikel etwa nach 3—4 Minuten ihre Tätigkeit wieder beginnen. Diese trägt dann sofort den charakteristischen Stempel der Digitalinvergiftung, d. h. sie zeichnet sich meist sofort durch die ganze Reihe der oben beschriebenen Unregelmäßigkeiten bis zum systolischen Stillstande aus. Was umgekehrt die Wirkung des Muskarins auf das primäre Digitalinherz anbetrifft, so gerät auch dieses alsbald in den charakteristischen diastolischen Stillstand und zeigt dann im übrigen alle weiteren Eigentümlichkeiten des Muskarinherzens. Wenn das Herz sich schon längere Zeit im systolischen Zustand befunden hat, übt das Muskarin keine Wirkung mehr auf dasselbe aus."

Betreffs des Akonitins hat FOTHERGILL angegeben, daß man das durch Akonitin gelähmte Herz durch Digitalin wiederbeleben kann, während das Umgekehrte nicht gelingt.

Mittels Delphinin gelang es BÖHM häufig, den systolischen Digitalinstillstand allmählich vollständig aufzuheben, worauf dann das Herz, wenn auch bedeutend verlangsamt, so doch ganz kräftig und regelmäßig weiterarbeitete. Zum Zustandekommen dieser Wirkung des Delphinins bedarf es gewöhnlich eines Zeitraumes von 5—10 Minuten (Dosis des Delphinins nicht über 5 mg). In anderen Fällen war es nicht möglich, durch Delphinin eine Wirkung auf das Digitalinherz zu erzielen. Wenn ein Digitalinherz durch Delphinin wieder zu regelmäßigen Bewegungen gebracht worden ist, so tragen diese nicht mehr den Charakter der Digitalinwirkung, sondern zeigen vielmehr das der Delphininwirkung eigentümliche Verhalten — einfache Verlangsamung, allmählich bis zum diastolischen Stillstand fortschreitend.

BÖHM stellte weiterhin Untersuchungen über das Verhalten des Digitalinherzens zum Herznervensystem und zum Nervensystem überhaupt an. Er fand, daß es für das Zustandekommen der Digitalinwirkung am Froschherzen ganz gleichgültig war, ob man vorher oder nachher die beiden Vagi am Halse durchschnitt. Ebenso gering war der Einfluß auf das Vergiftungsbild, wenn vorher Gehirn und Rückenmark des Frosches zerstört wurden.

Wichtige Resultate lieferte die Prüfung des Verhaltens des Vagus. „Es gibt kein Stadium der Digitalinvergiftung — das der vollkommenen Totenstarre des Herzens ausgenommen — in welchem die Erregung des im Herzen selbst gelegenen Hemmungszentrums durch Reizung des Vagus nicht mehr möglich ist. Diese Erregbarkeit erfährt vielmehr im Gegenteil durch das Digitalin eine ganz bedeutende Steigerung. Elektrische Stöme, die vor der Digitalinvergiftung nicht stark genug waren, durch Vermittelung des Vagus das Hemmungszentrum im Herzen überhaupt zu affizieren, reichten einige Zeit nach der Vergiftung hin, um nicht bloß Verlangsamung, sondern oft minutenlange diastolische Stillstände hervorzurufen. So stieg z. B. in einem Versuche die Reizbarkeit des Vagus durch Digitalin in der Art, daß, während vor der Vergiftung eine Vagus-

reizung mit 200 mm Rollenabstand eben noch einen kurzen, 5 Sekunden dauernden Stillstand erzeugte, kurze Zeit nach der Vergiftung eine Reizung mit 320 mm Rollenabstand genügte, um einen Stillstand von der Dauer von 37 Sekunden zu erzielen. Gleichzeitig mit der Erregbarkeitszunahme der Vagi wachsen auch die Effekte der Reizungen. Der Vagusstillstand, der sonst kaum länger als 5 Sekunden dauert, erstreckt sich am Digitalinherzen über Zeiträume von 30—120 Sekunden. Die Vagusreizung an Digitalinfröschen hatte außerdem in den meisten Fällen ein Regelmäßigwerden der vorher unregelmäßigen Herzschläge zur Folge. Die „peristaltischen Bewegungen" bekommen nach dem Aufhören der Vagusreizung für verschieden lange Zeiträume (5—20 Sekunden) einen ganz regelmäßigen Charakter, beginnen aber nach dem Ablaufe dieser Zeit sofort wieder zu erscheinen. — Auch der bereits vollständig in Systole stillstehende Ventrikel kann sich infolge der Vagusreizung wieder ausdehnen, bleibt dann einige Sekunden in Diastole stehen und kehrt hierauf nach einigen unregelmäßigen Bewegungen alsbald wieder in seine systolische Starre zurück."

Böhm hat ferner versucht, ob es möglich sei, am Frosche manometrisch eine Steigerung des Aortendruckes infolge der Digitaliswirkung zu konstatieren. An großen Fröschen wurde durch einen kleinen Einschnitt in der Brustbeingegend die linke Aorta freigelegt, dieselbe möglichst weit peripher unterbunden, in das zentrale Ende eine feine Glaskanüle eingebunden, und diese mit einem kleinen, feinen Hg-Manometer, dem ein Schwimmer aufgesetzt war, in Verbindung gesetzt. Es zeigte sich, daß der Mitteldruck, der unter normalen Umständen bei Fröschen zwischen 25 und 30 mm Hg schwankt, nach der Injektion kleiner Digitalingaben (1—3 mg) um $^1/_5$—$^1/_4$ seines ursprünglichen Wertes zunimmt. Außerdem ergab sich eine bedeutende Vergrößerung der durch die einzelnen Pulsschläge bedingten Pulsschwankungen, die in ihrem Umfange durch das Digitalin verdoppelt, ja verdreifacht wurden. Bei den Versuchen waren regelmäßig beide Vagi durchschnitten. Außerdem erfolgte außer der Drucksteigerung jedesmal auch eine bedeutende Verlangsamung des Herzschlages. Wenn die Digitalindosen wiederholt oder gesteigert wurden, war im weiteren Verlaufe des Versuchs ein Sinken des Blutdruks bemerkbar.

Böhm hat schließlich Versuche am isolierten Froschherzen mit Messung der Arbeitsleistung des Herzens angestellt. Es wurde zu diesem Behufe das „Ludwig-Coatssche Herzpräparat" hergestellt (s. „Methodol. Teil", S. 827): die Vena cava durch eine Kanüle und einen dünnen Kautschukschlauch mit einem frisches Kaninchen- oder Schweineserum enthaltenden Speisungsgefäß, die in den Bulbus aortae eingebundene Kanüle mit einem langen dünnen Kautschukschlauch in Verbindung gesetzt, der in ein kalibriertes Meßgefäß führte, das in verschiedenen Höhen über dem Herzen befestigt werden konnte. Es wurde die Arbeit des Herzens so lange ohne Digitalis beobachtet, bis sie sich auf einen konstant bleibenden Wert eingestellt hatte; sodann wurden verschiedene Mengen Digitalin oder Digitalisinfus dem Speisungsserum zugemischt und dann von neuem beobachtet.

Über die Resultate dieser Versuche geben die nachstehenden Tabellen Auskunft:

Versuch 47.

Zeit	Herzarbeit in mgm a. in einer Sekunde	Herzarbeit in mgm b. durch einen Herzschlag	Pulszahl in 10 Sekunden	Höhe der Blutsäule in mm	Zeit	Herzarbeit in mgm a. in einer Sekunde	Herzarbeit in mgm b. durch einen Herzschlag	Pulszahl in 10 Sekunden	Höhe der Blutsäule in mm
5^{10}	14,0	11,6	9,6	140	5^{35}	23,3	15,5	6,6	140
5^{12}	15,5	11,6	7,5	140	5^{36}	25,0	15,5	5,5	140
5^{19}	15,5	11,6	7,5	140	5^{37}	23,3	15,5	6,6	140
5^{20}	Zumischung von Digitalisinfus				5^{38}	26,6	14,0	6,0	140
5^{22}	17,5	14,0	8,0	140	5^{40}	Weitere Zumischung von Digitalisinfus			
5^{23}	20,0	14,0	8,0	140	5^{41}	17,5	10,7	6,3	140
5^{24}	20,0	14,0	7,0	140	5^{42}	17,5	9,3	5,3	140
5^{25}	20,0	15,1	7,9	140	5^{43}	17,5	8,7	5,0	140
5^{26}	23,3	17,5	7,5	140	5^{44}	17,5	7,7	4,4	140
5^{27}	23,3	15,1	6,4	140	5^{45}	15,5	6,6	4,3	140
5^{28}	20,0	14,0	7,0	140	5^{46}	14,0	5,8	4,2	140
5^{29}	20,0	14,0	7,0	140	5^{47}	14,0	5,8	4,2	140
5^{30}	23,3	20,0	8,5	140	5^{48}	14,0	5,6	4,0	140
5^{31}	23,3	17,5	7,5	140	5^{49}	11,7	3,4	3,1	140
5^{32}	23,3	17,5	7,5	140	Die Arbeit des Herzens sinkt von hier an				
5^{34}	23,3	17,5	7,5	140	konstant bis Null (systolischer Stillstand)				

Versuch 50.

Zeit	Herzarbeit in mgm a. in einer Sekunde	Herzarbeit in mgm b. durch einen Herzschlag	Pulszahl in 10 Sekunden	Höhe der Blutsäule in mm	Zeit	Herzarbeit in mgm a. in einer Sekunde	Herzarbeit in mgm b. durch einen Herzschlag	Pulszahl in 10 Sekunden	Höhe der Blutsäule in mm
4^{06}	12,8	30,0	4,2	160	4^{46}	15,0	36,0	4,2	180
4^{10}	12,8	30,0	4,2	160	4^{47}	12,8	30,0	4,6	180
4^{15}	12,8	30,0	4,2	160	4^{49}	12,8	30,0	4,6	180
4^{20}	12,8	30,0	4,2	160	4^{51}	12,8	30,0	4,6	180
4^{25}	12,8	30,0	4,2	160	4^{52}	3 Tropfen 10 % Digitalins zugemischt			
4^{30}	12,8	30,0	4,2	160	4^{55}	15,0	36,0	4,2	180
4^{31}	12,8	30,0	4,2	160	$4^{55\frac{1}{2}}$	15,0	36,0	4,2	180
4^{32}	1 Tropfen 10 % Digitalins zugemischt				4^{56}	12,8	30,0	4,6	180
4^{33}	12,8	30,0	4,2	160	4^{58}	12,8	30,0	4,6	180
$4^{33\frac{1}{2}}$	13,7	30,0	4,6	160	4^{59}	12,0	25,6	4,6	180
4^{34}	12,8	30,0	4,6	160	5^{03}	10,0	21,1	4,4	180
4^{36}	12,8	30,0	4,6	160	5^{04}	10,0	21,1	4,4	180
4^{38}	12,8	30,0	4,6	160	5^{06}	8,5	20,0	4,3	180
4^{39}	12,8	30,0	4,6	160	5^{15}	7,2	18,0	4,0	180
4^{40}	12,8	30,0	4,6	160	5^{19}	6,6	16,3	3,8	180
4^{41}	12,8	30,0	4,6	160	Die Herzarbeit wird allmählich immer geringer und hat um 5^{40} gänzlich aufgehört (systolischer Stillstand)				
4^{42}	2 Tropfen 10 % Digitalins zugemischt								
4^{44}	15,0	36,0	4,2	160					
4^{45}	15,0	36,0	4,2	160					

Aus den Böhmschen Versuchen ergibt sich als konstantes Resultat, daß die Arbeit des Herzens unmittelbar nach der Digitalisgabe eine mehr oder weniger bedeutende Steigerung erfährt. Ist die dem Serum beigemischte Giftmenge eine kleine, so bleibt die Steigerung solange konstant, als es überhaupt die Versuchsanordnung erlaubt. Größere Digitalisgaben hatten wohl auch stets anfänglich Steigerung der Herzarbeit zur Folge; sehr bald aber stellte sich das entgegengesetzte Resultat ein, nämlich eine bedeutende, allmählich bis Null gehende Abnahme der

Leistungsfähigkeit — entsprechend dem „toxischen" Stadium der „Herzperistaltik" bezw. des „systolischen Stillstandes".

Das Resultat seiner Versuche am Froschherzen faßt BÖHM in den Satz zusammen, „daß in kleinen Dosen ($^1/_2$—1 mg) das Digitalin regelmäßig eine Steigerung der vom einzelnen Herzschlag geleisteten Arbeit zu erzeugen imstande ist, die bei größeren Dosen allmählich in Abnahme bis Vernichtung der Leistungsfähigkeit des Herzens übergeht".

In neuerer Zeit hat WYBOUW[782]) die Einwirkung des Helleboreins auf die Leistung des Froschherzens nach dem im „Methodologischen Teil" (S. 836) ausführlich geschilderten JAKOBJschen Verfahren[781]) untersucht. Bei demselben arbeitet das Herz gegen einen konstanten Widerstand; eine Vermehrung des Seitendruckes kann also nur durch vermehrte Herzarbeit hervorgebracht werden. Es wird ferner bei dieser Methode außer der Pulszahl auch das Pulsvolumen (durch Plethysmographie) aufgeschrieben. In den nachstehenden Kurven (Fig. 154) ist außerdem die geleistete Herzarbeit eingetragen. Diese Kurven zeigen den Einfluß des Helleboreins bei „innerer Anwendung", d. h. bei Zusatz des Mittels zu der Durchströmungsflüssigkeit. Die Wirkung zerfällt sehr deutlich in zwei Perioden. Während der ersten steigt der Blutdruck wesentlich, während der zweiten dagegen sinkt er schnell bis Null. Diese zweite Periode entspricht dem „toxischen" Stadium. „Die Blutdruckerhöhung tritt in einigen Fällen sofort ein, nachdem die Giftlösung mit dem Endokard in Berührung gekommen; in den meisten Fällen dagegen etwas später. Sie ist viel beträchtlicher, wenn man das Herz von Anfang an unter mäßigem Aortendruck arbeiten läßt, als wenn man es zwingt, eine große Arbeit zu leisten. Die Größe der Herzarbeit hängt bei dem angewandten Versuchsverfahren von zwei Faktoren ab, nämlich von der pro Minute ausgeworfenen Flüssigkeitsmenge und dem gleichzeitigen Blutdruck. Die ausgeworfene Flüssigkeitsmenge kann ihrerseits gesteigert werden entweder durch eine Zunahme des Schlagvolumens oder durch eine Zunahme der Zahl der Pulse. Die Pulszahl sinkt in den meisten Fällen während der Helleboreinwirkung, aber nicht konstant genug, um diese Erscheinung als Regel aufzustellen. Dahingegen ist das Schlagvolumen in jedem Experimente deutlich vergrößert. Die erste Wirkung des Helleboreins besteht also darin, daß das Pulsvolumen vergrößert, und die Arbeit gesteigert wird, mit oder ohne Abnahme der Zahl der Pulse. Dann aber tritt das zweite Stadium ein: der Blutdruck sinkt beträchtlich, die Kontraktionen werden unregelmäßig, peristaltisch, und der Ventrikel nimmt eine systolische Stellung ein. Die Arbeit läßt schnell nach und sinkt bald zur Nullinie. Der Vorhof im Gegenteil wird gedehnt, steht aber auch bald still." Der Ventrikel ist (im Anfang wenigstens) nicht tot; er ist noch fähig, neue Kontraktionen auszuführen, wenn man ihn künstlich dehnt, indem man den Venendruck erhöht. „Diesen alten Versuch SCHMIEDEBERGS habe ich wiederholt. Das Herz fing dann (auf Zuführung unvergifteter Nährlösung — ALBANESEscher Gummilösung — unter erhöhtem Druck) wieder zu schlagen an. Brachte ich nun nach wenigen Minuten, wenn das Gift aller Wahrscheinlichkeit nach völlig aus der Herzhöhle entfernt war, den Venendruck auf seinen früheren (geringen) Wert, so schlug das Herz weiter fort, obwohl es vorher unter demselben Drucke stillgestanden hatte, und funktionierte mehr als eine halbe Stunde, ohne daß eine auffallende Veränderung der Arbeit sich zeigte, mit derselben Pulszahl und demselben Pulsvolumen." Immerhin besitzt dieses ausgewaschene Herz

nicht mehr dieselben Eigenschaften wie ein völlig normales: die geleistete Arbeit ist viel geringer. Wenn man nun nach einer halben Stunde von neuem Helleborein zuführte, so stieg der Blutdruck wieder, das Volumen der Pulse nahm etwas zu; bald aber traten jetzt die gewöhnlichen Vergiftungserscheinungen definitiv auf.

1 Uhr

Helleborein

50 Min.

Normale Lösung

40 Min.

30 Min.

Helleborein

20 Min.

—·—·— Arbeit
-+-+ Pulszahl p. Min.
— — — — Pulszahl
·········· Pulsvolumen
———— Blutdruck

Fig. 154. Helleboreinwirkung am isolierten Froschherzen.

An der Volumkurve des Herzens war folgendes zu beobachten: „Die Volumdifferenz des Ventrikels zwischen der Diastole und der Systole nimmt zuerst zu. Nachher beobachtet man bigeminierte Schläge: die Systole des ersten und die Diastole des zweiten Herzschlages sind länger als normal. Diese Veränderungen können bis zum Stillstand fortdauern.

Ferner sieht man, daß die Diastole abnimmt, sodaß schließlich die systolische Linie allein übrigbleibt. Wenn das Herz ausgewaschen wird, dann entstehen neue Pulse, welche auch hier deutlich viel geringer sind als die normalen: das Herz behält ein halbsystolisches Aussehen und ist nicht mehr imstande, sich vollständig bei der Diastole zu dehnen. Das Helleborein ist aber imstande, jetzt wieder eine neue Vergrößerung des Pulsvolumens zu erzeugen."

Wybouw schließt nun folgendermaßen: „Der eigentliche Stillstand des Herzens hängt ab von einem Faktor, der bloß durch Kontakt seinen Einfluß ausübt". (?) „Das Verschwinden des Giftes aus dem Herzen genügt, um den Stillstand aufzuheben; folglich kann eine Veränderung der Muskelmoleküle nicht die alleinige Ursache dieses Stillstandes sein. Diese dauernde Veränderung ist aber doch vorhanden; das beweist der Umstand, daß der Ventrikel jetzt anhaltend eine systolische Neigung behält — trotz dauernder Durchströmung mit ungiftiger Flüssigkeit. Diese Beeinflussung beruht also offenbar auf einer viel tiefer greifenden Änderung als der Stillstand, welcher durch eine minutenlange Auswaschung beseitigt werden kann" (aber doch wohl kaum auf einer andersartigen!). „Wir sehen, daß das vergiftete und nachher wieder entgiftete Herz wiederum für Helleborein empfindlich geworden ist und ganz in derselben Weise reagiert wie ein vollkommen frisches. Wenn es sich bloß um ein Fortfahren der dauerhaften Muskelveränderungen handelte, dann müßte die Arbeit gleichmäßig auf Null zurückgehen*). Wir sehen aber das Gegenteil: das erste Stadium tritt aufs neue ein, genau als ob dieser neue Zustand eine Reizung hervorgerufen hätte; diese Reizung ist aber so frühzeitig, daß das Gift sich noch nicht wieder über den Muskel dürfte verbreiten haben können". (?) „Es erscheint deshalb die Annahme gerechtfertigt, daß es sich hier um eine Reizung des Endokards, der Endokardnerven, handle. Die feinen Endokardnerven sind unmittelbar mit dem Gift in Berührung und lösen sofort einen Reflex aus: die Systole wird stärker. Dazu kommt aber bald die Änderung der Muskulatur — Zunahme der Elastizität — und dieser letztere Faktor tritt dann bald ganz in den Vordergrund."

Jakobj hat die eigentümliche Beobachtung gemacht, daß, wenn er, anstatt das Gift der Nährflüssigkeit zuzumischen, das Herz einfach in eine helleboreinhaltige Lösung tauchte, er keinen systolischen, sondern vielmehr einen diastolischen Stillstand erhielt. Jakobj untersuchte zunächst das Herz am Williamsschen Apparat. Es fiel hierbei auf, daß dieselbe Lösung, die, zu 0,5 ccm einem Frosch subkutan injiziert, bereits nach 4—5 Minuten die bekannte Herzperistaltik mit schnell folgendem systolischem Stillstand herbeiführte, bei äußerer Applikation erst nach 12 Minuten eine Wirkung zu äußern anfing. Diese Wirkung bestand aber nicht etwa in einer gesteigerten Neigung zur Systole, vielmehr wurden die Diastolen immer stärker ausgeprägt, und nach kurzer Zeit stand das Herz, wie ein Muskarinherz, in ausgesprochener Diastole still, um, sich selbst überlassen, im Verlaufe von etwa einer halben Stunde ganz allmählich und ohne jede rhythmische Bewegung in die typische Digitalissystole überzugehen. Auch am lebenden Frosch zeigte sich bei äußerer Applikation des Helleboreins auf das Herz die gleiche Wirkung. Die

*) Die „dauerhafte Muskelveränderung" wird durch die Durchströmung mit giftfreier Flüssigkeit nur verzögert, sie tritt schließlich — wenn auch verspätet — doch ein.

Erscheinung hat ihren Grund lediglich in der Applikationsart. Offenbar ist die Strömungsrichtung der die Herzwand durchspülenden Nährflüssigkeit von Bedeutung; der Strom der Herznährlösung von innen (durch die Herzwand) nach außen muß dem Vordringen des Giftes bei der äußeren Applikation (von außen nach innen) ungünstig sein und so teils eine langsamere Verbreitung desselben über die verschiedenen Teile des Herzens bedingen, teils aber auch die Reihenfolge, in welcher bei dieser Art der Verbreitung des Giftes die einzelnen, für die Funktion des Herzens in Frage kommenden nervösen und muskulösen Apparate desselben ergriffen werden, anders als bei dem Eintritt vom Endokard aus gestalten.

Wybouw untersuchte die Einwirkung der äußeren Applikation des Helleboreins auf die Herzarbeit in derselben Weise wie die bei innerer Applikation. Die Resultate waren folgende: „Eine gewisse Zeit bleibt die Herzarbeit und ihre Faktoren ungefähr konstant; in wenigen Fällen war eine leichte Zunahme des Druckes zu beobachten. Allmählich sinkt der Druck, weil die Pulse langsamer werden; aber diese Periode ist kurz oder fehlt selbst ganz, und plötzlich tritt eine vollständige Veränderung ein: die Diastolen werden sehr lang, die Systolen stark. Das ausgeworfene Volumen erreicht ein Maximum, während die Arbeit gleichwohl, durch die Verringerung der Pulszahl, fast auf Null sinkt. Bald wird die Diastole anhaltend, und der Ventrikel steht still, nicht aber der Vorhof. Wird das von außen vergiftete, diastolisch stillstehende Herz nun sich selber überlassen, so ändert sich allmählich seine Form, und nach einer halben Stunde schon ist der Ventrikel deutlich systolisch geworden". Auch am atropinisierten Herzen nimmt das Pulsvolumen bei der äußeren Anwendung zu, während die Pulszahl sich vermindert. Hier ist aber keine Spur von einem plötzlichen diastolischen Stillstand des Ventrikels zu sehen; die Wirkung schreitet ganz allmählich weiter fort, und das Herz steht endlich nach längerer Zeit in Systole still.

„Somit scheint folgender Schluß gerechtfertigt: Der diastolische Stillstand hängt bei der äußeren Applikation von einer Hemmung ebenso ab, wie der Stillstand bei innerer Anwendung. Der Unterschied besteht nur darin, daß im ersten Falle das Herz diastolisch, im zweiten systolisch stille steht."

Die Angabe von Wybouw, daß Atropin den Ablauf der Erscheinungen am äußerlich digitalinvergifteteten Herzen ändert, konnte Benedicenti [783]) nicht bestätigen. Benedicenti schließt daraus, daß die Erscheinungen, die sich nach äußerer Applikation der verschiedenen Stoffe der Digitalisgruppe (Digitalin, Helleborein, Scillain, Konvallamarin, Strophantin) zeigen, nicht von einer Hemmungswirkung abhängig sind. Der nach äußerer Helleboreinanwendung auftretende diastolische Stillstand ist übrigens nach Benedicenti kein dauernder, sondern wird nach wenigen Minuten von spontan eintretenden Pulsationen unterbrochen, die bald wieder aufhören, um nach einer, meist gleich langen Pause von neuem sich einzustellen. Wenn man das Atropin gleich während der ersten Ruhepause appliziert hat, so könnte man meinen, daß die darauf folgende Reihe von Pulsationen infolge der Lähmung der Hemmungsganglien durch das Atropin eingetreten sei*).

Dem Digitalin ganz analoge Wirkungen auf das Froschherz besitzt das Antiarin (aus dem Milchsafte von Antiaris toxicaria), das Kiliani

*) Vgl. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, IV. Auf., S. 229 f.

in neuerer Zeit chemisch rein dargestellt hat. Das Antiarin ist nach den Untersuchungen von HEDBOM[610]) für das Temporariaherz das weitaus wirksamste unter den Körpern der Digitalisgruppe. Nach der Zusammenstellung von HEDBOM erfolgt systolischer Stillstand des Froschherzens bei folgenden (subkutan verabreichten) Dosen:

Digitoxin	1,0	mg
Echujin	0,1	„
Strophantin	0,025	„
Ouabain	0,013	„
Antiarin-Eskulenten . . .	0,05—0,1	„
Antiarin-Temporarien . .	0,004	„

Die Erscheinungen nach Antiarininjektion waren dieselben wie bei Digitalinvergiftung: verstärkte Systolen und unvollständige Diastolen, meistens Verlangsamung des Pulses, ferner Peristaltik der Herzkammer, Frequenzsprünge, wobei die Kammer plötzlich anfing, nur halb so schnell wie die Vorhöfe zu schlagen, und zuletzt, bei genügend großer Gabe, systolischer Stillstand. Die Halbierung des Kammerrhythmus, meist ein sicherer Vorbote des bald erfolgenden Kammerstillstandes, trat zuweilen mehrere Male nacheinander auf. — Bei Versuchen an bloßgelegten Herzen von Temporarien erwies sich schon 0,001 mg Antiarin in der Weise wirksam, daß eine Stunden lang anhaltende Verstärkung der systolischen Kontraktionen, meistens mit Pulsverlangsamung verbunden, deutlich hervortrat. Eine Gabe von 0,002 mg brachte die ganze, oben aufgezählte Symptomenreihe, sogar Frequenzsprünge, nur nicht Stillstand des Herzens hervor. Die Herzen der Eskulenten sind gegen das Antiarin entschieden weniger empfindlich als die der Temporarien. Um einen peristaltischen Typus der Herzbewegungen für kurze Zeit hervorzubringen, sind für Eskulenten 0,005 mg Antiarin erforderlich. Wenn man die minimalen, überhaupt wirksamen Gaben mit denjenigen vergleicht, welche eben systolischen Stillstand hervorrufen, so findet man, daß diese für Temporarienherzen sich wie 1 : 4, für Eskulentenherzen wie 1 : 10—20 verhalten.

STRAUB[784]) hat die Wirkung des Antiarins auf die Tätigkeit des Froschherzens am isolierten, blutleeren Herzen untersucht. Er arbeitete am ausgeschnittenen, suspendierten Froschherzen. Zum Zwecke der Registrierung der Herzbewegungen wurde durch die Aorta in den Ventrikel eine Kanüle eingebracht, einmal als Weg für das einzuführende Gift, dann auch, um als Punctum fixum für die Bewegungen des Ventrikels zu dienen. Beim Ausschneiden des Herzens aus dem Tiere wurde darauf geachtet, möglichst viel von den pulsierenden Hohlvenen am Präparate zu belassen. Durch die Herzspitze war ein Platinhäkchen gestochen, das die Bewegungen des Herzens auf den zehnfach vergrößernden Schreibhebel übertrug. Die Belastung an der Hebelachse war so gering gewählt, daß sie eben hinreichte, um die Reibung der Schreibspitze an der berußten Papierfläche zu überwinden. Die so verzeichneten Kurven sind demnach als der Ausdruck der Bewegungen des isotonisch mit minimaler Belastung tätigen Herzens anzusehen. Das Herz befand sich während der Versuche in einer feuchten Kammer. Ein derartig vorbereitetes, normales Herz pulsiert stundenlang fort, ohne daß in seinen Lebensäußerungen, d. h. in den Kontraktionen und deren Rhythmus eine augenfällige Änderung zutage träte. (Die 500. Systole zeigte z. B. gegen die erste nur eine Abnahme der Höhe um 5 Prozent.)

O. FRANK hat gezeigt (s. „Allgemeiner Teil“ S. 671), daß mit zunehmenden Füllungen (= Anfangsdrucken) die Zuckungskurven des Ven-

trikels an Höhe zunehmen. Wenn STRAUB in das vorher leere Herz 0,2 ccm Flüssigkeit einbrachte, so wurden die Einzelkurven des Ventrikels nach unten wie nach oben beträchtlich vergrößert. In solchen Mengen eingebrachte 0,6 % Kochsalzlösung erwies sich als „giftig“ (reine NaCl-Lösung schwächt bekanntlich die Kontraktionen und führt zu diastolischem Stillstand). Eine Menge von 0,01 ccm physiologischer Kochsalzlösung (die zur Lösung der jedesmaligen Antiarindosis diente) erwies sich dagegen für die Tätigkeit des isolierten, suspendierten Herzens als indifferent. In der Dosis von 0,0001 mg fand STRAUB die geringste wirksame Dosis von Antiarin, die eine Halbierung des Rhythmus der Ventrikelkontraktionen ohne Erniedrigung der Kurvenhöhen herbeiführte, während die Dosis von 0,001 mg systolischen Stillstand bewirkte. Systolischer Zustand ohne voraufgehende Frequenzhalbierung war nie zu konstatieren. Die Frequenzhalbierung war also eine konstante Erscheinung; sie wurde von STRAUB einer eingehenden Analyse unterzogen.

Der systolische Stillstand kann unter mannigfaltigen Erscheinungen zustande kommen. In einem Fall z. B. wird die systolische Stellung unter ununterbrochener rhythmischer Tätigkeit erreicht, in einem anderen erst, nachdem lange vorher jede rhythmische Tätigkeit aufgehört hat. Letzterer Fall trat bei großen Dosen Antiarin ein. Immer ging in solchen Versuchen der schließlichen systolischen Stellung des Ventrikels dessen Stillstand in Diastole voraus. An der Muskelkurve des Ventrikels sieht man, daß jede folgende Pulsation an einem höheren Punkte beginnt wie ihre Vorgängerin. Am Ende der Kurve haben die Kurvenfußpunkte beinahe die Systolenhöhe des normalen Ventrikels erreicht. Es hat sich also der systolische Stillstand gewissermaßen als „Rückstandskontraktur“ entwickelt. Dem Wesen nach ist der zum systolischen Zustand führende Prozeß als eine allmähliche Schrumpfung der Ventrikelmuskelzellen (mit schließlicher Veränderung ihres physikalischen wie ihres makro- und mikroskopischen Verhaltens) anzusehen. Der eingeleitete Prozeß schreitet weiter fort, wenn längst die rhythmische Tätigkeit aufgehört hat, ja er kommt in gleicher Weise auch an der spontan nicht schlagenden abgeklemmten Herzspitze zustande.

Die Frequenzhalbierung tritt am ausgeschnittenen Herzen meist sehr rasch, mitunter ganz plötzlich ein. Nach der vollzogenen Halbierung sind die Einzelpulsationen nach oben und nach unten vergrößert; während aber die Vergrößerung nach oben immer sichtbar ist, kann die nach unten durch den gleichzeitigen Schrumpfungsprozeß verdeckt werden. Bei geeignet gewählten Dosen kann, wie bemerkt, die halbierte Frequenz bis zum Tode des ausgeschnittenen Herzens bestehen. Bei intensiveren Vergiftungen kann nach der ersten noch eine zweite Halbierung auftreten.

Verzeichnet man graphisch gleichzeitig die Bewegungen des Ventrikels und des Vorhofes, so zeigt sich, daß bei der Antiarinvergiftung in bezug auf den Rhythmus dieselben Erscheinungen, wie am Ventrikel, auch am Vorhof beobachtet werden. Auch der Vorhof verlangsamt seine Schlagfolge um die Hälfte; er kann dies noch ein zweites Mal tun, bis endlich auch er stillesteht. Die Halbierung tritt jedoch wesentlich später ein als am Ventrikel. Beobachtet man in jenem Stadium, in welchem der Vorhof in halbiertem Rhythmus schlägt, den Hohlvenensinus, so sieht man, wie auf eine Vorhofpulsation zwei Sinuspulsationen treffen; man erkennt also, daß der Sinus zum Vorhof sich ebenso verhält wie dieser zum Ventrikel. Hat auch der Vorhof aufgehört zu pulsieren, so beobachtet man in den meisten Fällen noch deutlich Pulsationen des Sinus.

die allerdings in größeren Intervallen als in der Norm sich folgen. — Der Schluß, der aus den letztgemachten Beobachtungen zu ziehen ist, ist, daß die Empfindlichkeit der einzelnen Herzabschnitte gegen das Antiarin vom Ventrikel gegen die Hohlvenen zu kontinuierlich abnimmt.

Die Tatsache, daß in einem gewissen Stadium der Wirkung der Ventrikel seinen Rhythmus halbiert hat, während der Vorhof noch im normalen Rhythmus weiterschlägt, beweist, daß in jenem Stadium zwar Erregungen in normalem Rhythmus zustandekommen, aber vom Ventrikel aus irgend einem Grunde nicht beantwortet werden. In dem späteren Stadium beantwortet auch der Vorkof nur jede zweite ihm vom Sinus zugehende Erregung. Da Sinus und Hohlvenen noch lange im Normalrhythmus pulsieren, nachdem Ventrikel und Vorhof zu schlagen aufgehört, so ist zu schließen, daß in dem Stadium, in dem der Ventrikel bereits starke Veränderungen des Rhythmus zeigt, die Produktion der rhythmischen Erregung durch das Gift noch durchaus nicht beeinflußt ist.

Straub hat des weiteren die Spontanerregungen des Herzens durch die I. Stanniussche Ligatur ausgeschaltet (s. „Allg. Teil“, S. 677) und das Herz durch künstliche, rhythmische Reize zu rhythmischem Schlagen gebracht. Unter der Einwirkung des Antiarins halbiert nun auch ein solches Herz seinen Rhythmus. Jedoch währt — bei der gleichen Reizstärke und stets gleicher Frequenz — die Tätigkeit in halbiertem Rhythmus nur kurze Zeit und macht dann der völligen Ruhe Platz — so lange, bis der Reiz verstärkt wird, worauf dann das Spiel von neuem beginnt. Es zeigt sich also, daß die Antiarinvergiftung eine kontinuierliche Abnahme der Erregbarkeit des Herzmuskels verursacht. In den ersten Stadien der Vergiftung, solange die Pulsationen dem Reize isorhythmisch erfolgen, kann der Reiz beträchtlich abgeschwächt werden, ohne deshalb unwirksam zu werden. Später tritt das Umgekehrte ein: der Reiz wird unwirksam und muß, wenn der Rhythmus aufrecht erhalten werden soll, beständig verstärkt werden. „Das Antiarin hat also ebenso wie viele andere Gifte (Anästhetika, Morphin) die Eigenschaft, die Erregbarkeit der lebenden Substanz seiner spezifischen Affinität mit einem positiven Vorschlag herabzusetzen.“

Am künstlich rhythmisch gereizten Herzen ist im Gegensatz zum spontan schlagenden Herzen bei der Halbierung der Frequenz keine Vergrößerung der Einzelschläge zu beobachten. Dies ist wohl so zu erklären, daß, wenn ein künstlich gereiztes Herz bei dem Rhythmusoptimum „maximale“ Zuckungen (Bowditch — s. S. 679) vollführt, eine Frequenzhalbierung keine Erhöhung der Kurven mehr bringen kann.

Um zu einer Erklärung der merkwürdigen Tatsache der Frequenzhalbierung zu gelangen, hat Straub die Erregbarkeit des Herzmuskels in den verschiedenen Phasen seiner Kontraktion geprüft. Der Ventrikel ist bekanntlich während der Systole für einen künstlich zugeführten Reiz (z. B. Öffnungsinduktionsschlag) unerregbar; mit einsetzender Diastole erscheint die Erregbarkeit wieder, ist aber stark herabgesetzt und nimmt erst im weiteren Verlauf der Diastole allmählich bis zur Norm zu. („Refraktäre Phase“ — s. „Allgemeiner Teil“, S. 681.) Die „absolut-refraktäre Phase“ erweist sich nun (bis zu einer gewissen Grenze) um so kürzer, je stärker der einwirkende „Extrareiz“ ist. Straub reizte durch einen Öffnungsinduktionsschlag von während des ganzen Versuches gleich beibehaltener Intensität. Der Reiz wurde durch Drehen eines rotierenden Abblenders in beliebigem Moment erzeugt und durch zwei mit geringem

Abstand von einander der Herzspitze anliegende Platinelektroden dem Präparate zugesandt. Bei rasch rotierender Kymographiontrommel wurde nun die vom Ventrikel verzeichnete Kurve beobachtet, und während verschiedener Einzelzuckungen an verschiedenen Stellen des Kurvenverlaufes der Ventrikel künstlich gereizt. Dabei zeigte es sich, daß, je nach dem Abstand des Reizmomentes vom Zeitpunkte des Systolenbeginns, der künstliche Reiz entweder eine Extrazuckung auslöste oder nicht. Derjenige Abstand vom Beginn der Systole, in dem der künstliche Reiz eben gerade noch wirksam war, ergab dann die zeitliche Ausdehnung der „relativ-refraktären" Phase für die gewählte Reizgröße. Nachdem so der künstliche Reiz in seiner Intensität auf einen bestimmten Punkt der Kurve eingestellt war, wurde das Herz vergiftet, und von Zeit zu Zeit der künstliche Reiz dem Präparate zugesandt. Dabei wurde darauf geachtet, daß der Reiz in demjenigen Abstand vom Systolenbeginn das Präparat traf, in dem er nach den vorausgegangenen Normalversuchen gerade noch wirken mußte.

Es stellte sich nun heraus, daß im Verlaufe der Vergiftung der Reiz an dem für ihn charakteristischen Punkte unwirksam wurde, und zwar um so früher, je intensiver die Vergiftung gewählt war. Der an dem bestimmten Punkte des Kurvenablaufs unwirksame Reiz mußte verstärkt werden, um wieder Extrakontraktionen auszulösen. Indessen ist auch die Wirksamkeit des verstärkten Reizes nicht von Dauer. Nach einiger Zeit versagt auch er, wobei wiederum eine neuerliche Verstärkung den Reiz an der alten Stelle zum wirksamen macht usf.

Wird umgekehrt die Reizgröße im ganzen Verlaufe des Versuches beibehalten, so muß, sobald einmal der Reiz an seiner bestimmten Stelle versagt hat, der zeitliche Abstand der Reizung vom Beginn der Systole vergrößert werden, damit der gleichbleibende Reiz wirksam bleibt. Auch hier muß im Laufe der Vergiftung dieser Abstand kontinuierlich vergrößert werden, um den Reiz dauernd wirksam zu erhalten.

Aus der ersten Reihe von Versuchen (Verstärkung des Reizes) ist auf eine kontinuierliche Herabsetzung der Erregbarkeit des Herzmuskels unter der Wirkung des Giftes zu schließen; aus der zweiten Reihe (Vergrößerung des Reizabstandes) ergibt sich, daß sich die Abnahme der Erregbarkeit innerhalb der natürlichen Erregungsintervalle als Verlängerung der refraktären Phase des Herzmuskels äußert. „Die Verlängerung der refraktären Phase ist als ein besonderer, in der speziellen Organisation der Herzmuskelzellen begründeter Ausdruck der durch das Gift bewirkten allgemeinen, absteigenden Änderung der Erregbarkeit dieser Zellen anzusehen."

„Dieselben Folgen, die die Verlängerung der refraktären Phase für die Wirksamkeit des künstlichen Reizes hat, müssen sich auch äußern für die der natürlichen Erregungen. Der Moment, wo diese unwirksam werden, ist gleichbedeutend mit dem Beginn der Rhythmushalbierung. In diesem Zustande verfällt also jede zweite vom Vorhof her ankommende Spontanerregung dem Schicksal eines unwirksamen Extrareizes, d. h. ihre Ankunft am Ventrikel fällt in das Stadium der refraktären Phase der Muskulatur nach der vorhergehenden Kontraktion. Der halbierte Rhythmus nach der Vergiftung macht dann einem noch langsameren Platz, wenn die Verlängerung der refraktären Phase bis in das dritte Erregungsintervall hineinreicht."

In dem Verlauf einer Tätigkeitsphase mit bestimmtem Rhythmus werden die Exkursionen des Ventrikels gegen das Ende einer jeden

Phase allmählich kleiner. Es rücken nicht nur die Kurvenfußpunkte in die Höhe (infolge des fortschreitenden Schrumpfungsprozesses — s. oben), sondern es sinken auch die Kurvengipfelpunkte kontinuierlich abwärts der Abszisse zu. Das heißt: „Die Menge potentieller Energie, die bei rhythmischer Tätigkeit jeder Einzelzuckung zu Gebote steht, wird durch die Antiarinvergiftung kontinuierlich gemindert. Es scheint also, daß die Verlängerung der refraktären Phase zur Abschwächung der Systolenhöhe führt. Die Antiarinvergiftung wirkt hemmend auf den Prozeß der rhythmischen Produktion potentieller Energie im Herzmuskel."

Auch die Erscheinung, daß nach jeder Frequenzverlangsamung die Exkursionen des Ventrikels größer werden, wird verständlich, wenn man sich der bekannten Tatsache erinnert, daß Pausenverlängerung die Systolen vergrößert.

Straub hat schließlich das Verhalten der „Überleitungszeit" (der Zeit, die verstreicht, bis auf die Vorhofsystole die Ventrikelsystole folgt) unter der Wirkung des Antiarins geprüft. (Der Moment des Systolenbeginns des Vorhofes wurde indirekt — auf dem diastolischen Teil der Ventrikelkurve — in der Weise registriert, daß der Vorhof mittels Platinhakens gefaßt und in passender Weise an der Wand der feuchten Kammer fixiert wurde; der Beginn der Vorhofsystole markierte sich dann als sichtbare Zacke an der Ventrikelkurve). Die Versuche zeigten, daß die Marke des Beginns der Vorhofsystole im Laufe der Vergiftung am diastolischen Teil der jeweils vorhergehenden Ventrikelkurve kontinuierlich in die Höhe rückte, also von dem Beginn der zu ihr gehörigen Ventrikelsystole einen immer zunehmenden Abstand nahm. Mit anderen Worten: Durch die Antiarinvergiftung wird die „Überleitungszeit" — bis zu einem konstant bleibenden Maximum — verlängert.

„Die Deutung der Tatsache kann eine doppelte sein. Einmal können wir annehmen, daß unser Gift, wie es die Erregbarkeit der Ventrikelmuskulatur schädigt, so auch das Stadium der latenten Erregung — die Zeit, die verstreicht von der Ankunft der Erregung bis zum Sichtbarwerden der mechanischen Reaktion auf diese — verlängert. Vielleicht aber auch kann das Gift in bloß quantitativ anderer Weise wie die Ventrikelmuskelzellen jene hypothetischen Gaskellschen Blockfasern zwischen Vorhof und Ventrikel alterieren, die ja schon am normalen Herzen für die Verzögerung der Erregungsleitung zwischen Vorhof und Ventrikel verantwortlich gemacht werden" (s. „Allg. Teil", S. 693).

Das Pulsvolumen ist in dem Stadium der Frequenzhalbierung offenbar vergrößert. Auf eine Ventrikelsystole kommen zwei Vorhofsystolen. Die Folge davon ist, daß der ganze Vorhofsinhalt der ersten Systole und ein mehr oder weniger beträchtlicher Teil der zweiten in den Ventrikel kommt. Es wird also eine Vergrößerung des Pulsvolumens herbeigeführt, die aber — beim ausgeschnittenen Froschherzen wenigstens — immer in engster Beziehung zum Rhythmus steht. — Beim Säugetier liegen die Verhältnisse ganz anders, sodaß die an sich ja interessanten Versuchsergebnisse Straubs zur Erklärung des „therapeutischen" Stadiums der Digitaliswirkung nichts beitragen.

Drei Jahre nach der Straubschen Veröffentlichung hat Brandenburg[786]) die Unempfindlichkeit des Digitalisherzens gegen Extrareize (also die Verlängerung der refraktären Phase) von neuem beschrieben. Brandenburg hat dabei noch einige eigentümliche Beobachtungen bezüglich der Digitaliswirkung mitgeteilt. Er findet zunächst die Unempfindlichkeit des Digitalisherzens gegen Extrareize am ausgesprochensten

nach 24 Stunden — nach 2—3 mg Digitalin für große Eskulenten. Nach solchen „kleinen“ Dosen werde die Abstumpfung deutlich erst ca. 6 Stunden nach der Einspritzung; sie steige dann immer mehr an, erreiche nach ungefähr 20 Stunden ihr Maximum, bleibe 10—12 Stunden auf der Höhe und verschwinde dann langsam wieder. (Starke Reizung erzeuge an der Reizstelle am Ventrikel einen weißgrauen Fleck und rufe außerdem, durch Reizung der sensiblen Herznerven, eine reflektorische Vagusreizung: Kleinwerden der Vorhofschläge und Ausfallen der Kammerschläge, hervor.)

Das Digitalin hat ferner nach BRANDENBURG die Eigentümlichkeit, Bewegungsreize an Herzteilen auszulösen, die sonst nicht imstande sind, der Ursprung von Bewegungsreizen zu werden. Wenn die Grenze zwischen Sinus und Vorkammer durch eine Klemme durchquetscht wird, so bleibt bekanntlich der Ventrikel stehen (I. STANNIUSscher Versuch). Das Digitalinherz dagegen kann durch Zerquetschung der Sinuskammergrenze nicht zum Stillstand gebracht werden. Der „Atrioventrikulartrichter“ (s. S. 702) übernimmt ohne Verzug die Rolle des ausgeschalteten Sinusgebietes, und das Herz geht ohne Pause von dem Sinusrhythmus in den atrioventrikulären Rhythmus über; das Herz schlägt dabei in umgekehrtem Rhythmus: erst die Kammer, dann die Vorkammer. Anstatt der STANNIUSschen Ligatur bezw. Abquetschung kann man auch Erregung des Vagus (und zwar reflektorische Vagusreizung durch elektrische Reizung des Dünndarms z. B.) benutzen, um die im Sinus venosus sich entwickelnden Reize nicht bis zum Vorhof bezw. Ventrikel vordringen zu lassen: auch dann fährt das Digitalinherz (im Gegensatz zum normalen) fort — aber mit umgekehrtem Rhythmus — zu schlagen.

Bei der Digitaliswirkung ist also nach BRANDENBURG eine verminderte Anspruchsfähigkeit gegen künstlich zugeführte Reize mit einer ausgesprochenen Steigerung der Kontraktilität verknüpft.

Die ideale Methode der Untersuchung der Digitalis auf das Froschherz bezüglich der genauen Erkennung der durch die Droge bedingten Veränderungen der Herzarbeit wäre die im „Allgemeinen Teile“ ausführlich geschilderte O. FRANKsche Methode (vgl. S. 670 und 839). O. FRANK hat selbst die Einwirkung der Digitalis (bezw. des Helleboreins) auf das Froschherz untersucht[787]); er kommt dabei zu Resultaten, die von den bisher erhaltenen — insbesondere von den Lehren der SCHMIEDEBERGschen Schule — durchaus abweichen. Leider hat O. FRANK seine diesbezüglichen Untersuchungen bisher nicht in extenso veröffentlicht, sondern teilt nur die allgemeinen Resultate in einer Anzahl Leitsätzen mit:

„Die folgenden Sätze gelten für dasjenige Stadium der Helleboreinwirkung, in dem eine Verlangsamung des Herzschlags bereits eingetreten ist, ohne daß die Regelmäßigkeit der Schlagfolge gestört ist:

1. „Die Dehnungskurve der isometrischen Maxima bleibt durch Digitalis im großen ganzen unverändert. Möglicherweise werden die Maxima etwas erhöht.

2. „Die Dehnungskurve der isotonischen Maxima verläuft etwas tiefer als beim unvergifteten Herzen, d. h. die Verkürzung ist etwas geringer.

3. „Es ist wahrscheinlich, daß die Dehnungskurven der Unterstützungsmaxima für die geringeren Unterstützungen etwas höher verlaufen als normal (s. Satz 1).

4. „Die Dehnungskurve der isotonischen Minima wird nur für den Teil verändert (erniedrigt), bei dem die Einzelkurven nicht die horizon-

tale Strecke im Minimum aufweisen. also nur bei den niedrigeren Drucken.

5. „Diese Erniedrigung geht nicht über die Dehnungskurve der isometrischen Minima hinaus.

„Aus den Sätzen 4 und 5 folgt ohne weiteres, daß die Ansicht SCHMIEDEBERGS und seiner Schule, Digitalis erhöhe die Dehnbarkeit des ruhenden Herzmuskels, nicht den Tatsachen entspricht.“

„Die Veränderungen der Herzarbeit durch die Digitalis lassen sich unmittelbar aus den Sätzen 1—5 ableiten: Bei der natürlichen Zuckung des Herzmuskels kann eine Erhöhung der Arbeit der einzelnen Zuckung nur für die niedrigen Anfangsdrucke eintreten. Diese Behauptung steht im Gegensatz zu der Ansicht SCHMIEDEBERGS und seiner Schule. soweit diese aus den unvollständigen Mitteilungen der Beobachter zu ersehen ist.

„Bei den geringsten Anfangsdrucken kann die Erniedrigung des Minimums der Zuckungskurve so weit gehen, daß trotz der Verlangsamung eine Erhöhung des mittleren Effektes stattfindet. Für welchen Spielraum der Anfangsdrucke dies gilt, kann nur durch eine Zusammenstellung einer größeren Zahl von Versuchsergebnissen ermittelt werden.

„Für etwas höhere Anfangsdrucke bleibt dann der Effekt ungeändert und für alle weiteren wieder vermindert gegenüber dem des normalen Herzschlages (15 ganz gleichlautende Versuchsergebnisse). Es könnte möglicherweise die Wirkung von Digitalis auf das chloralisierte Tier durch diese Tatsachen erklärt werden.“

„Schlägt das Herz im Kreislauf. so wird durch die Verlangsamung des Herzschlags, die Digitalis hervorruft, und den dadurch bedingten stärkeren Ausgleich des arteriellen und venösen Druckes der Anfangsdruck etwas erhöht. Dadurch werden die Grenzen des Anfangsdruckes, bis zu denen eine Erhöhung des Effektes stattfindet, noch etwas hinausgerückt; aber, was wohl beachtet werden muß, nur infolge der Veränderung der mechanischen Bedingungen, unter denen das Herz tätig ist, die eine unmittelbare Folge der Verlangsamung ist.

„Schaltet man aber vor der Kammer in die das Blut zuführende Leitung ein Hindernis ein, wie es z. B. bei dem WILLIAMS-DRESERschen Apparat in dem künstlichen Ventil gegeben ist, so erhält man bei der Verlangsamung des Pulses eine Erhöhung des Anfangsdruckes, welche den im natürlichen Kreislauf waltenden Verhältnissen nicht mehr entspricht und nach dem Vorhergehenden eine Erhöhung des Effektes auch bei den mittleren Anfangsdrucken bedingt. Einer solchen unnatürlichen Einrichtung dürften auch die Ergebnisse WILLIAMS bezüglich der Digitaliswirkung zuzuschreiben sein. Genauer lassen sich diese Versuche nicht kritisieren, da es an den hierzu nötigen Angaben mangelt. Bei einer Stenose der Mitralis oder Tricuspidalis sind dieselben Verhältnisse gegeben. Vielleicht ist die Heilwirkung von Digitalis bei derartigen Klappenfehlern auf die geschilderten Veränderungen des Kreislaufs zurückzuführen.“

„Aus den vorstehenden Sätzen geht hervor, daß man die früher am isolierten Froschherzen angestellten Versuche nur mit starken Einschränkungen für die Erklärung der Erhöhung des Blutdrucks, die im gesunden Tierkörper durch Digitalis erzeugt wird, verwerten kann. Insbesondere lassen sie nicht den Schluß auf eine durch Digitalis hervorgerufene erhöhte Leistungsfähigkeit des Herzens und dadurch bedingte Erhöhung des Blutdrucks zu.“

Wir kommen jetzt zu den Untersuchungen über **Digitaliswirkung am Warmblüterherzen**. Bei denselben ist teils die Tätigkeit des Herzens im Tiere selbst (bei unverkürztem Kreislauf) beobachtet bezw. registriert worden, teils sind die Versuche am Herz-Lungen-Koronarkreislauf („BOCK-HERINGsches Präparat"), teils am isolierten, aus dem Körper herausgenommenen Herzen („LANGENDORFFsches Präparat") gemacht worden.

Eine der wichtigsten und sorgfältigsten Arbeiten über das Verhalten des Warmblüterherzens bei Digitaliswirkung stammt von CUSHNY[788]). CUSHNY legte an Hunden und Katzen das Herz bloß und registrierte dessen Tätigkeit teils mit dem „Myokardiographen", teils mit dem „Kardiometer" von ROY und ADAMI*). Der Myokardiograph ist ein Apparat, mittels dessen die Entfernung zweier Punkte einer Herzabteilung bezw. die Veränderungen dieser Entfernung bei den Bewegungen des Herzens registriert werden. Der Kardiometer mißt auf plethysmographischem Wege die Volumänderungen des Herzens; man kann also mit ihm die Volumina der von dem Herzen ausgetriebenen Blutmengen beurteilen. Der Myokardiograph wurde meistens bei Hunden angewendet, da das Herz von Katzen sich empfindlich gegen das Einhaken der kleinen Häkchen in das Herzmuskelfleisch erwies. Dagegen eignen sich Katzen gut zu Versuchen mit dem Kardiometer. Kaninchen sind wegen der Zartheit ihres Perikards zu letzteren Versuchen nicht geeignet.

Die Tiere mußten selbstverständlich künstlich respiriert werden. Zur Narkose diente Morphin oder Aceton-Chloroform (bei Kaninchen Urethan), in einzelnen Fällen Kurare. Das Herzgift wurde in 0,1—0,2% Lösung bei Katzen in die Vena jugularis, bei Hunden in die Vena saphena injiziert. Zur Verwendung kam meist Strophantin, daneben aber auch Digitalin, Konvallamarin, Antiarin und Erythrophlein. Die Wirkung dieser Stoffe ist dem Wesen nach durchaus gleich, jedoch der Stärke nach verschieden. Digitalinum verum und Erythrophlein erwiesen sich als quantitativ am schwächsten wirksam, Antiarin und Strophantin als am stärksten; Konvallamarin und altes Digitalin standen in der Mitte. Es scheint, daß die verschiedenen Glieder der Digitalisgruppe in dem Verhältnis der Stärke der Gefäßwirkung zur Herzwirkung beträchtlich voneinander abweichen. Auch in ihrer Wirkung auf den inhibitorischen Apparat variieren die einzelnen Stoffe stark; so wirkt das Erythrophlein zweifellos viel schwächer auf den Herzmuskel und viel stärker auf das Vaguszentrum als die anderen Körper.

CUSHNY teilt die Wirkung der Digitaliskörper auf den Kreislauf des Säugetiers in zwei Stadien: in das „Vagusstadium" (das Stadium der Pulsverlangsamung) und das „irreguläre Stadium" (das Stadium der Herzarhythmie).

Die Versuche mit dem Myokardiograph (am linken oder rechten Ventrikel angebracht) ergaben für das I. Stadium eine **Verlangsamung des Herzschlages und vermehrte Exkursionen in bezug auf die Systole und meist auch auf die Diastole**. CUSHNY gibt zwei charakteristische Beispiele seiner Versuche:

---

*) ROY u. ADAMI, Contribution to the physiology and pathology of the mammalian heart. Philos. Transact., vol. 183 B, p. 202.

I. Großer Hund, durch Morphin und Kurare narkotisiert, Myokardiograph am linken Ventrikel.

Zeit	Pulszahl in 10 Sekunden	Abstand der Systole von der Basis*)	Abstand der Diastole von der Basis*)	Exkursion des Schreibhebels
5^{06}	35	26 mm	38 1/2 mm	12 1/2 mm
5^{10}	Injektion von 1 mg Strophantin in Vena jugularis			
$5^{10, 30}$	35	27 mm	39 mm	12 mm
5^{11}	33	26 1/2 „	43 „	16 1/2 „
$5^{11, 20}$	28	25 „	45 „	20 „
$5^{11, 40}$	24 1/2	23 „	44 „	21 „
5^{12}	22	20 „	33 1/2 „	23 1/2 „

Es ist also der Rhythmus des Herzschlags verlangsamt, die Höhe der Systole von der Abszisse (die Systole geht nach abwärts!) vermindert, d. h. die Systole ist vollständiger, während der Abstand der Diastole von der Abszisse vermehrt ist, was bedeutet, daß die Erschlaffung des Herzens bei der Diastole vollständiger geworden ist. Die Ekursionen des Schreibhebels haben sich fast verdoppelt.

II. Mittelgroßer Hund, mit Morphin narkotisiert, Myokardiograph am linken Ventrikel.

Zeit	Pulszahl in 10 Sekunden	Abstand der Systole	Abstand der Diastole	Exkursionshöhe
4^{22}	16	48 mm	63 1/2 mm	15 1/2 mm
$4^{22, 15}$	Injektion von 1/2 mg Strophantin in Vena saphena			
$4^{22, 30}$	15	50 mm	63 mm	13 mm
4^{24}	15	48 „	62 „	14 „
4^{26}	15	45 1/2 „	61 1/2 „	16 „
4^{27}	15	42 1/2 „	61 1/2 „	19 „
4^{29}	14	40 „	59 1/2 „	19 „
4^{31}	13	37 „	57 „	20 „
$4^{32 1/2}$	12 1/2	37 „	57 „	20 „
$4^{33 1/2}$	Gelegentliche diastolische Pausen	—	—	—
4^{35}	4 1/2	40 „	64 „	24 „
4^{36}	Beide Vagi durchschnitten	—	—	—
$4^{37 1/2}$	14	36 „	55 „	19 „
4^{38}	16	29 1/2 „	52 2/2 „	23 „

Hier ist die Verlangsamung zuerst verhältnismäßig gering; die systolische Zusammenziehung ist beträchtlich vermehrt, während die diastolische Ausdehnung tatsächlich weniger vollkommen ist als vor der Injektion. Sowie die Verlangsamung des Herzschlags größer wird, wird auch die diastolische Erschlaffung größer. Auf Durchschneidung der Vagi kehrt der Rhythmus zur Norm zurück, während die Diastolen wieder weniger vollkommen werden; die Kontraktionen (Exkursionshöhen des Schreibhebels) erreichen einen hohen Grad.

Die Verlangsamung des Rhythmus ist fast konstant. (Nur in vereinzelten Fällen fehlte sie, wiewohl sich der Vagus elektrisch als

*) In den Kurven geht die Systole nach abwärts, die Diastole nach aufwärts.

gut reizbar erwies.) Die Pulszahl nimmt progressiv ab — bis auf $^1/_2$ bezw. $^1/_4$ und weniger des Normalen. Die Pulsverlangsamung ist, wie Ackermann zeigte (s. oben), von der Reizung des inhibitorischen Apparates bedingt; sie fehlt vollständig, wenn die Vagusenden durch Atropin gelähmt sind.

Die Pulsverlangsamung durch Digitalis ist hauptsächlich verursacht durch Verlängerung der diastolischen Pause. Es spielt aber noch ein anderes Moment mit: Die Periode der aktiven Kontraktion ist unverändert oder um ein weniges verkürzt; die Periode der eigentlichen Erschlaffung ist gegen die Norm nicht verändert, dagegen ist die Zeit, in der der Ventrikel in Kontraktion verharrt; nicht unbeträchtlich verlängert. So nahm sie in einem Versuch im Verhältnis von $6^1/_2:11$, also um 70 Proz. zu, während die diastolische Pause um das 5—7fache verlängert war.

Die Verlängerung der diastolischen Pause ist sicher eine Folge der Vagusreizung; auf Atropinisierung fällt sie weg. Die Verlängerung der systolischen Phase, die auch am Herzen des Kaltblüters gefunden wird, wird im allgemeinen durch direkte Einwirkung des Giftes auf den Herzmuskel erklärt. Cushny jedoch ist geneigt, dieselbe ebenfalls auf Rechnung der Vagusreizung zu setzen, da er sie bei atropinisierten Tieren vermißte, und anderseits auch Vagusreizung für sich am normalen Tier eine Verlängerung der Systolendauer hervorbrachte.

Der Grad der Erschlaffung ist wechselnd. In der Mehrzahl der Fälle ist die Erschlaffung vermehrt (wie in Fall 1, s. oben); zuweilen ist sie aber nicht nur nicht gesteigert, sondern sogar vermindert. Im allgemeinen gehen Verlangsamung des Herzschlags und Zunahme der Erschlaffung parallel; doch ist diese Regel nicht ohne Ausnahme, indem zuweilen ausgeprägte Vermehrung der Erschlaffung bei verhältnismäßig geringer Pulsverlangsamung beobachtet wird.

Der Grad der diastolischen Erschlaffung scheint von mehreren Umständen abzuhängen. Der wichtigste Faktor ist jedenfalls die Pulsverlangsamung durch die Vagusreizung. Wenn die Vagi durchschnitten, oder die Vagusenden durch Atropin gelähmt sind, tritt eine Zunahme der diastolischen Erschlaffung durch Digitalis nicht mehr ein.

Die Digitalis steigert in dem ersten Stadium den Blutdruck sehr beträchtlich. Eine hochgradige Zunahme des Aortendruckes bewirkt unter gewöhnlichen Umständen nach Roy und Adami eine weniger vollständige systolische Entleerung des Ventrikels. Bei Digitalis finden wir statt dessen trotz des gesteigerten Druckes eine verbesserte Kontraktion des Ventrikels. Das Anwachsen der Kontraktionen beginnt annähernd zu gleicher Zeit wie die Pulsverlangsamung und nimmt wie diese progressiv zu. Die Zunahme der Systolen ist zweifellos bedingt durch eine direkte Einwirkung auf den Herzmuskel. Sie ist am atropinisierten Herzen genau so zu beobachten wie an Herzen, deren inhibitorischer Apparat intakt ist [dessen Reizung übrigens, wie Roy und Adami zeigten, die systolische Kontraktion abschwächt (vgl. auch „Allgemeiner Teil" S. 722)].

Zwischen das erste („Vagus"-) Stadium und das zweite („irreguläre") Stadium schiebt sich bei einer Anzahl der Versuchstiere (ca. 30 Proz.) bei nicht zu großen Giftdosen ein „Stadium exzessiver Vaguswirkung". Es erscheinen nämlich diastolische Pausen, zwischen denen sich Reihen regelmäßiger Kontraktionen finden. Die Pausen werden häufiger, die eingeschobenen Reihen regelmäßiger Herzschläge kürzer. Der Rhythmus wird ganz unregelmäßig, indem die Pausen an Länge stark variieren. Dies

Stadium geht (nach einer Dauer von wenigen Minuten) meist plötzlich in das „irreguläre" Stadium (s. unten) über.

Openchowski hatte angegeben, daß beim Warmblüter der rechte Ventrikel an der Wirkung der Digitalis auf das Herz ganz unbeteiligt bleibe. Das klingt recht unwahrscheinlich und ist auch von Cushny als irrtümlich erwiesen. Cushny registrierte die Bewegungen beider Ventrikel durch einen doppelten Myokardiograph. Er fand, daß im ersten Stadium der Digitaliswirkung die beiden Herzhälften durch die Digitalis gleichzeitige Änderungen von derselben Art und derselben Stärke erleiden.

Cushny hat auch die Bewegungen der Vorhöfe unter Digitaliswirkung registriert, und zwar wurde der Myokardiograph öfter an dem leichter zugänglichen rechten Vorhof appliziert (die beiden Vorhöfe zeigen unter dem Einfluß der Digitalis so wenig Unterschiede wie der rechte und linke Ventrikel). Die Vorhöfe verhielten sich nun in verschiedenen Versuchen verschieden. In manchen Versuchen änderte sich die Vorhofskurve ganz in demselben Sinne wie die Ventrikelkurve. Sie zeigte eine mäßige Verlangsamung des Rhythmus und eine stärkere Verkürzung in der Systole; die Diastole war bald leicht vermehrt, bald ungeändert, bald auch vermindert. In anderen Fällen war der Rhythmus verlangsamt, die Diastole vermehrt oder vermindert, aber die systolische Verkürzung außerordentlich — bis auf $^1/_8$ oder noch weniger — herabgesetzt, sodaß die Kontraktionen des Vorhofs kaum sichtbar waren. Dieser Zustand kann eine lange Zeit — bis zum Ende des ersten Stadiums — andauern, wobei der Vorhof nur geringe Mengen Blutes vorwärts treibt. Am Vorhof macht sich also die inhibitorische Wirkung vor allem geltend, denn die Erscheinungen entsprechen ganz denen bei Vagusreizung, deren Effekt ja auch normalerweise am Vorhof ausgesprochener als am Ventrikel ist. (Nicht selten beobachtet man auch, wie beim Ventrikel, ein zwischen das erste und zweite („irreguläre") Stadium eingeschobenes Stadium von unregelmäßigen diastolischen Pausen). Der direkte Einfluß der Digitalis auf den Herzmuskel ist zwar auch vorhanden, aber bei dem so viel muskelschwächeren Vorhof viel weniger ausgeprägt als beim Ventrikel; er wird durch den Einfluß auf den inhibitorischen Apparat oft fast völlig unterdrückt. Werden die Nervi vagi durchschnitten, dann zeigen auch die Vorhöfe das Verhalten, wie es der Ventrikel normalerweise aufweist.

In einer Anzahl Fälle hat Cushny gleichzeitig die Bewegungen des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels mittels Myokardiograph registriert (linker Vorhof und Ventrikel sind schlechter zugänglich, zeigen im übrigen dasselbe Verhalten). Im ersten Stadium schlagen Vorhof und Ventrikel genau im gleichen Rhythmus, aber die Stärke und Vollständigkeit der Kontraktionen der beiden Herzabteilungen ist durchaus voneinander unabhängig. Der Ventrikel zeigt die oben beschriebenen Veränderungen seiner Exkursionen, gleichgültig, ob der Vorhof vermehrte oder verminderte Systolen ausführt. Sowie aber das mehrfach erwähnte Zwischenstadium der diastolischen Pausen einsetzt, werden Vorhof und Ventrikel in ihrem Rhythmus ganz unabhängig voneinander. Die diastolischen Pausen können am Vorhof schon beginnen, während der Ventrikel noch 20—30 Sekunden regelmäßig fortschlägt. Später ist der Rhythmus des Ventrikels meistens langsamer als der des Vorhofs (zuweilen halbierter Rhythmus, meist aber ganz unregelmäßig), nicht selten aber auch umgekehrt. Während langer Pausen des Vorhofs können die Kontraktionen des Ventrikels regelmäßig weitergehen, und während vollständigen Stillstands des ersteren können annähernd dieselben Blutmassen durch den Ventrikel weiter-

getrieben werden. Die Erklärung dieses Unterschiedes des Rhythmus ist nach CUSHNY folgende: Die inhibitorische Wirkung der Digitalis hält die Tätigkeit des Vorhofes vollständig an, sodaß der Ventrikel nun seinen eigenen latenten Rhythmus entwickeln kann. Aber der Vorhof entwindet sich infolge der Muskelwirkung der Digitalis immer wieder dem Vaguseinfluß und beginnt wieder serienweise zu schlagen. Daß nun der Ventrikel nicht mit gleich schnellen Kontraktionen folgt, muß daran liegen, daß der von dem Vorhof kommende Impuls an der Grenze zwischen Vorhof und Ventrikel einen Widerstand findet, wie ja auch Vagusreizung einen „Block" zwischen den höheren Herzabschnitten und dem Ventrikel setzt (vergl. „Allgemeinen Teil", S. 723).

Mittels des Kardiometers kann man, wie oben bemerkt, die Menge des vom Herzen während der Systole der Ventrikel in das Arteriensystem geworfenen Blutes bestimmen. Das „contraction-volume", die Auswurfmenge der Ventrikel, ist im ersten Stadium der Digitaliswirkung für den einzelnen Herzschlag bedeutend vermehrt, ob der Puls gleichzeitig verlangsamt ist oder nicht. Die Ursache ist die Steigerung der systolischen Zusammenziehung, zuweilen auch die Vermehrung der diastolischen Erschlaffung.

Ob die in der Zeiteinheit ausgeworfene Blutmenge zunimmt, hängt ab von dem Grade der gleichzeitig eintretenden Pulsverlangsamung. Wenn der Rhythmus des Herzens nur wenig verlangsamt ist, so nimmt die in 10 Sekunden ausgetriebene Blutmenge deutlich zu. In anderen Fällen ist die Auswurfmenge pro 10 Sekunden nur im Anfang vermehrt, nähert sich bei zunehmender Pulsverlangsamung der Norm oder sinkt selbst — bei sehr starker Verlangsamung des Herzschlages — unter dieselbe.

Die Zunahme des systolischen Auswurfs kann sehr bedeutend sein, bis 50 Proz. betragen.

Große Katze, mit Morphin und Aceton-Chloroform betäubt.

	Pulszahl in 10 Sekunden	Kontraktionsvolum	Prozentische Zunahme	Auswurf in 10 Sekunden	Prozentische Zunahme
Vor Erythrophlein	36	18½	—	666	—
Nach „	33	24	30	792	19
Etwas später . .	28	28½	54	798	20

ROY und ADAMI fanden den systolischen Auswurf bei Vagusreizung, entsprechend der Verlangsamung des Pulses, stark vermindert. Die Herzmuskelwirkung der Digitalis vermag diesen Effekt der Vagusreizung nicht nur zu kompensieren, sondern sogar zu überkompensieren. Natürlich nimmt an der Vermehrung des systolischen Auswurfes der einzelnen Herzrevolution auch die vermehrte Ausdehnung in der verlängerten Diastole Anteil.

Wenn die Vagusenden durch Atropin gelähmt sind, so wachsen „contraction-volume" und 10-Sekunden-Auswurf ganz regelmäßig miteinander.

Katze, mit Morphin und Aceton-Chloroform narkotisiert; Atropin gegeben, bis elektrische Vagusreizung erfolglos.

	Pulszahl in 10 Sekunden	Kontraktions-volum	Prozentische Zunahme	Auswurf in 10 Sekunden	Prozentische Zunahme
Vor Strophantin .	18	23	—	414	—
Nach Strophantin	18	27	$17^1/_2$	486	$17^1/_2$
Etwas später . .	18	29	26	522	26
Noch später . .	18	$30^1/_2$	33	549	33

In dem zweiten, „irregulären", „arhythmischen" Stadium ist der Rhythmus des Herzens bedeutend beschleunigt. Die Ursache hierfür ist nach Cushny vermehrte Reizbarkeit des Herzmuskels. Der Ventrikel hat das Bestreben, einen rascheren spontanen Rhythmus anzunehmen; auch der Rhythmus der Vorhöfe ist rascher als im ersten Stadium. Wenn diese zwei Rhythmen bezw. die Impulse durch die atrioventrikulären Verbindungen hindurch interferieren, so resultiert Irregularität der Herztätigkeit, die gewöhnlich einen distinkten periodischen Charakter zeigt. Die Ventrikel fahren fort, ihren gemeinsamen Rhythmus zu wahren, während der Rhythmus von Vorhof und Ventrikel ganz auseinander geht. Aber auch die beiden Ventrikel ziehen sich nicht immer mit gleicher Kraft zusammen, und die Kontraktionen des einen können periodische Variationen in ihrer Stärke darbieten, während die des anderen ganz gleichmäßig verlaufen. Die inhibitorischen Nerven sind nicht länger imstande, den Rhythmus der Ventrikel zu verlangsamen, wohl aber noch, die Vollständigkeit der Systole und der Diastole in der gewöhnlichen Weise zu beeinträchtigen. Die Kontraktionen der Vorhöfe können durch Vagusreizung in ihrer Stärke abgeschwächt bezw. ganz unterdrückt, und die Impulse vom Vorhof zum Ventrikel blockiert werden; durch starke Reizung kann event. Regularität des Herzschlages herbeigeführt werden. Die Irregularität der Bewegungen muß daher — ebenso wie die Beschleunigung derselben — auf die vermehrte Reizbarkeit des Herzmuskels zurückgeführt werden. Eine extreme Phase dieses „irregulären" Stadiums ist ein temporärer Stillstand einer der Herzabteilungen, gewöhnlich eines Vorhofes, der durch die Interferenz der Impulse hervorgebracht wird.

Die Unregelmäßigkeit führt zu einer Herabminderung der Herzleistung. Der systolische Auswurf variiert bei den einzelnen Beobachtungen außerordentlich, und das „contraction-volume" kann bei jedem einzelnen Herzschlag verschieden sein. Die einzelnen Herzabteilungen zeigen während dieses Stadiums häufig eine Neigung zur Dilatation. Der Blutdruck im Aortensystem bleibt anfangs hoch; er kann sogar — infolge der Beschleunigung des Rhythmus — höher steigen als im ersten Stadium (s. oben bei Traube, S. 999), dann aber fällt er beständig ab bis zur Nullinie.

Die Vorhöfe hören für gewöhnlich vor den Ventrikeln auf, sich zu kontrahieren, aber nicht immer. Es besteht keine bestimmte Ordnung in dem Erlahmen der einzelnen Herzteile. Jede Abteilung gelangt zum Stillstand in einer Position näher der Diastole als der Systole, verfällt dann in ein „Delirium" (fibrilläre Zuckungen) und bleibt schließlich im Stadium größter Dilatation stehen.

Fränkel[789]) hat im Heidelberger Pharmakologischen Institut „tonographische Untersuchungen über Digitaliswirkung" angestellt, d. h. er hat

die Veränderungen der Pulskurve, wie sie sich durch den Hürthleschen Gummimanometer (s. „Methodol. Teil“, S. 851) darstellt, durch Digitalin etc. untersucht.

Die Experimente erstreckten sich auf Kaninchen, Katzen und Hunde. Die nebenstehende Figur 155 gibt die typische Pulskurve dieser Tier-

a

b

c

Fig. 155. Pulskurven: *a* vom Kaninchen; *b* von der Katze; *c* vom Hund.

arten wieder. Die Ausmessung der Kurven (Eichung mittels Hg-Manometers) ergab:

Tierart	Pulszahl	Mittlerer Druck	Prozentverhältnis der pulsatorischen Druckschwankung zum Blutdruckminimum
Kaninchen . .	240	122	31
Katze . . .	172	160	50
Hund . . .	100	180	62

Fränkel stellte Versuche namentlich mit Digitoxin und Erythrophlein an, und zwar wurde hauptsächlich das erste Stadium der Digitaliswirkung in Betracht gezogen. Die Versuche (meist an Katzen) ergaben zunächst die typische Verlangsamung und Blutdrucksteigerung.

No.	Pulzahl normal	Pulszahl nach Injektion	Mitteldruck normal	Mitteldruck nach Injektion
1	200	150	168	197
2	180	140	174	192
3	220	150	109	144
4	150	120	111	134
5	210	180	152	183

Die Pulskurve zeigt nach der Digitalisinjektion eine charakteristische Veränderung: es verändert sich einerseits die Größe der Haupt- oder primären Welle, anderseits die Lage der Neben- oder sekundären Wellen, die dieser primären Welle folgen. Die erste sekundäre Welle prägt sich deutlicher aus; sie rückt näher an den Gipfel der Kurve heran, ja sie wird selbst zum Gipfel, sodaß ein anakrotes Pulsbild entsteht

Fig. 156. Pulskurven: *a* normal; *b*, *c*, *d* nach Injektion von Erythrophlein.

(s. Fig. 156). Die Veränderung gleicht ganz derjenigen, die HÜRTHLE als die Folge von Sympathicusreizung beschrieb. HÜRTHLE konnte sie in diesem Falle auf eine Beeinflussung der Herztätigkeit durch den gesteigerten Gefäßtonus zurückführen. Die gleiche Veränderung entsteht — wie durch eine Behinderung des Blutabflusses nach der Peripherie (Verengerung der kleinsten Arterien) — so durch einen vermehrten Ein-

wurf von Blut in das Gefäßsystem (Verstärkung der Herztätigkeit). Nach MAREY wie nach HÜRTHLE*) wird bei Zunahme des Blutdruckes infolge Gefäßverengerung die absolute Größe der pulsatorischen Druckschwankung verkleinert, während sie umgekehrt zunimmt, wenn der Blutdruck durch Gefäßerweiterung sinkt (z. B. durch Chloralhydrat). Bei der Digitaliswirkung nimmt nun gleichzeitig mit dem mittleren Druck die pulsatorische Druckschwankung zu.

Erythrophleinversuch (Katze).

Zeit	Pulszahl	Mitteldruck	Pulsatorische Schwankung in mm Hg	Pulsatorische Schwankung in Prozenten des Minimaldrucks
5^{15}	150	110	39	42
5^{35}	0,003 Erythrophlein subkutan			
5^{45}	140	135	50	46
6^{00}	120	127	52	51
6^{07}	0,002 Erythrophlein subkutan			
6^{10}	120	134	61	59

Digitoxinversuch (Katze).

Zeit	Pulszahl	Mitteldruck	Pulsatorische Schwankung in mm Hg	Pulsatorische Schwankung in Prozenten des Minimaldrucks
5^{02}	180	174	43	28
5^{04}	0,0004 Digitoxin intravenös			
5^{16}	140	192	71	44

Die Steigerung der pulsatorischen Druckschwankung (bei erhöhtem Druck) ist nur durch einen beträchtlichen Zuwachs der in das Gefäßsystem vom Herzen eingeworfenen Blutmenge, d. h. durch eine Steigerung der Herzarbeit, zu erklären.

Ich[790]) habe an Hunden die Arbeitsleistung des Herzens sowie die absolute Herzkraft unter Digitaliswirkung nach der im „Methodologischen Teil" (S. 868) geschilderten Methode untersucht. Ich unterband gut narkotisierten Hunden beide Arteriae subclaviae und eine Karotis; die andere Karotis wurde mit dem Hg-Manometer verbunden. Dann komprimierte ich die Aorta abdominalis gleich unterhalb des Zwerchfells, oberhalb der Arteria mesaraica superior. Das Herz kämpft jetzt gegen einen unüberwindlichen Widerstand (nur die kleinen Arteriae vertebrales und intercostales waren offen); der Druck erreicht eine maximale Höhe = absolute Herzkraft. Dieselbe betrug bei drei verschiedenen Tieren 244 bezw. 274 bezw. 210 mm Hg, nach Einwirkung von Digitalis 242 bezw. 268 bezw. 198 mm Hg. Die absolute Herzkraft wird also beim Warmblüter durch Digitalis nicht erhöht, was ja durchaus mit den Erfahrungen am Kaltblüterherzen übereinstimmt. Die Arbeitsleistung des Herzens wurde so bestimmt, daß während der Aortenkompression aus der einen Karotis Blut bei einem bestimmten Drucke durch 10 Sekunden hindurch ausströmen gelassen wurde.

*) HÜRTHLE, Über den Einfluß der Reizung von Gefäßnerven auf die pulsatorische Druckschwankung in der Kaninchen-Karotis. PFLÜGERS Arch., Bd. 43, S. 428.

I. Hund von $8^1/_2$ kg, mittlerer Blutdruck 136 mm Hg, Pulszahl 108.

Nach Kompression der Aorta und Öffnung der zweiten Karotis strömen bei einem mittleren Blutdruck von 110 mm Hg in 10 Sekunden 56 ccm Blut aus.

Herzarbeit in 10 Sek. $= 11 \cdot 13{,}6 \cdot 56 \cdot 1{,}005 \begin{pmatrix} 13{,}6 = \text{spez. Gew. des Quecksilbers} \\ 1{,}005 = \text{spez. Gew. des Blutes} \end{pmatrix}$

= 8431,5 gcm.

10 Min. nach Injektion von 3 ccm Infusum Digitalis 10:150 (aus feinem Digitalispulver, das ein viel wirksameres Infus gibt als grob zerkleinerte Blätter) Blutdruck 162 mm Hg, Pulszahl 78.

Nach Kompression der Aorta und Öffnung der zweiten Karotis strömen bei einem mittleren Blutdrucke von 124 mm Hg in 10 Sek. 72 ccm Blut aus.

Herzarbeit in 10 Sek. $= 12{,}4 \cdot 13{,}6 \cdot 72 \cdot 1{,}005$

= 12209,5 gcm.

II. Kleiner Hund von 4 kg, gut narkotisiert; beide Vagi durchschnitten.

Mittlerer Blutdruck 46 mm Hg, Pulszahl 180.

Abklemmung der Aorta und Öffnung der zweiten Karotis.

Mittlerer Blutdruck 50 mm Hg; ausströmende Blutmenge in 10 Sek. 28 ccm.

Herzarbeit in 10 Sek. $= 5 \cdot 13{,}6 \cdot 28 \cdot 1{,}005$

= 1917,6 gcm.

Injektion von 2,5 ccm Digitalisinfus.

Mittlerer Blutdruck 86 mm, Pulszahl 144.

Abklemmung der Aorta und Öffnung der zweiten Karotis.

Mittlerer Blutdruck 74 mm; ausströmende Blutmenge in 10 Sek. 48 ccm.

Herzarbeit in 10 Sek. $= 7{,}4 \cdot 13{,}6 \cdot 48 \cdot 1{,}005$

= 4850,8 gcm.

Die Vermehrung der Arbeitsleistung des Herzens durch Digitalis betrug also im ersten Fall ca. 50 Proz., im zweiten Fall (in dem der Druck vorher abnorm niedrig war) ca. 250 Proz.

Wie oben mitgeteilt, haben Straub sowie Brandenburg am Herzen des Frosches konstatiert, daß das Digitalin die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels für künstliche Reize herabsetze. Brandenburg überträgt diese doch nur für das Froschherz, und zwar für das „toxische“ Stadium der Digitaliswirkung geltende Beobachtung ohne weiteres auf das Säugetierherz. Hiergegen wendet sich Pletnew in einer unter H. E. Herings Leitung ausgeführten Arbeit[791]). Pletnew untersuchte am Kaninchenherzen, dessen rechter Vorhof und Ventrikel ihre Bewegungen nach der Suspensionsmethode aufschrieben, bei welchem Rollenabstand ein einzeln applizierter Induktionsschlag eine Extrasystole hervorrufe. Die Tiere waren kuraresiert und künstlich respiriert; der Herz-Lungen-Koronarkreislauf war nach der Methode H. E. Herings isoliert. Digitalin wurde in 0,5 % Lösung in die Arteria subclavia herzwärts injiziert (im ganzen 0,05—0,1 g). Gewöhnlich trat schon nach der ersten Injektion nach rasch verlaufender Verkleinerung der Kontraktionen eine Periode verstärkter Herzkontraktionen auf. Mit deren Verstärkung wuchs die Anspruchsfähigkeit für Reize (z. B. von 15 cm RA auf 16 cm RA, von 17 auf $17^1/_2$, von $12^1/_2$ auf 14 cm). Neue Injektionen wirkten noch mehr

verstärkend auf die Kontraktilität und Erregbarkeit. Weitere Injektionen (solange sie für das betreffende Herz noch nicht toxisch wirkten) brachten keine wesentliche Veränderung der Herzeigenschaften mit sich; das Maximum der Steigerung der Kontraktilität und Ansprnchsfähigkeit war erreicht. Wenn aber die weiter eingeführte Dosis Digitalin für das betreffende Herz „toxisch“ war, erniedrigte sich, in manchen Fällen rasch, in anderen allmählich, die Kontraktilität und die Anspruchsfähigkeit für Reize, und zwar nicht immer streng parallel. Manchmal sank früher die Kontraktilität, manchmal die Erregbarkeit, und mit immer langsamer werdenden Herzperioden stellte sich das „toxische“ Stadium der Digitaliswirkung (Irregularität, Wogen) ein. In keinem Falle gelang es, vor der Periode der vollständigen Vergiftung eine Veränderung der Anspruchsfähigkeit für Reize im Brandenburgschen Sinne zu bekommen. Dasselbe Resultat wurde auch erhalten an Tieren, die durch mehrere Tage hindurch Digitalin erhalten hatten, sich aber noch im Stadium der therapeutischen Digitaliswirkung befanden.

Pletnew hat schließlich Fröschen (kräftigen Eskulenten) die gleiche Dosis Digitalin wie Brandenburg ($2^1/_2$—3 mg) gegeben. 23 von 26 Tieren starben; Pletnew kann also die von Brandenburg angegebenen (tatsächlich sehr hohen!) Dosen nicht als „therapeutische“ anerkennen.

Die ersten Versuche über Digitaliswirkung am isolierten Säugetierherzen sind von Bock ausgeführt worden — nach dem im Methodologischen Teile ausführlich geschilderten Verfahren[622]). Bock wandte zu seinen Versuchen das Helleborein an. Um eine Wirkung hervorzubringen, waren an dem reduzierten Herz-Lungen-Koronarkreislauf nur sehr kleine Mengen, $^1/_2$—1 mg, erforderlich. Die erste Wirkung war eine Drucksteigerung, die bei kräftig arbeitendem Herzen weniger beträchtlich, bei schwächer arbeitendem Herzen bedeutender ausfiel. An einem schwachen und ermatteten Herzen stieg z. B. der Druck unter der Helleboreineinwirkung von 29 auf 80 mm Hg. Arbeitete das Herz vor der Helleboreineinwirkung unregelmäßig, so wurde während der Drucksteigerung die Herzaktion regelmäßig. In einigen der Versuche wurde der Puls während der Drucksteigerung langsamer, in anderen blieb die Pulsfrequenz ungeändert.

Auf die Drucksteigerung folgte ein Stadium ausgeprägter Herzperistaltik; die Herzaktion wurde unregelmäßig, und der Druck stark schwankend, sodaß die Kurve des Blutdrucks sich in großen, unregelmäßigen Wellenlinien bewegte; der Druck sank allmählich immer mehr und mehr ab, nnd das Herz stand schließlich still.

Die Drucksteigerung im ersten Stadium der Helleboreinwirkung kann, da ja der Widerstand bei der benutzten Versuchsanordnung konstant bleibt, nur von einer Vermehrung der Herzarbeit herrühren. Bekanntlich hat Schmiedeberg das in systolischen Stillstand verfallene Froschherz wieder zum Schlagen gebracht, indem er den Binnendruck auf die Ventrikelwand vermehrte (s. oben S. 1002). Bock steigerte in entsprechender Weise bei seiner Versuchsanordnung den Widerstand im arteriellen System, wenn das Herz sich im letzten Stadium der Helleboreinwirkung befand, und der Druck fast bis auf Null gesunken war. Es zeigte sich dann, daß das Herz plötzlich wieder kräftig zu pulsieren begann, und daß der Druck bedeutend in die Höhe ging. In einem Versuche, in welchem der Druck unter der Helleboreineinwirkung bis auf 7 mm Hg gesunken, und die Pulswellen fast unsichtbar waren, stieg der Druck nach Vermehrung des Widerstandes auf 64 mm, und das

Herz arbeitete wieder mit kräftigen Pulsen. „Es ist wohl kaum zu bezweifeln, daß die hier nachgewiesene Eigentümlichkeit, die bei stärker fortgeschrittener Herzlähmung anderer Art sich nicht findet, von einer Veränderung der Herzmuskulatur herrührt, die ähnlicher Art ist, wie die von SCHMIEDEBERG mit bezug auf das Froschherz nachgewiesene."

WILLIAMS hatte gezeigt, daß die absolute Kraft des Froschherzens durch Digitalin nicht gesteigert wird. BOCK verschloß bei seinen Versuchen die Karotis und beobachtete, bis zu welcher Höhe der Druck vom Herzen hinaufgetrieben werden kann. Durch Helleborein wird diese Druckhöhe nicht vermehrt. Die absolute Kraft des Herzens wird also auch beim Warmblüter durch Helleborein nicht gesteigert.

Die ersten Versuche mit Digitalis am vollständig isolierten, aus dem Tiere herausgenommenen Warmblüterherzen hat HEDBOM angestellt[624]). Er machte seine Untersuchungen am Kaninchenherzen. Auf Zusatz von Digitalin zur Durchströmungsflüssigkeit (1 : 83 000 — 1 : 38 500) fand er — nach einer rasch vorübergehenden Periode auffallender Pulsbeschleunigung, die er auf „Reizung der Herzwandung durch das Gift" zurückführt — eine bedeutende Zunahme der Amplituden. Ferner beobachtete er eine allmähliche, stetige Abnahme der Pulsfrequenz, die aber nicht mit Sicherheit auf Herzmuskelwirkung zurückgeführt werden kann, da Versuche am atropinisierten Herzen nicht gemacht wurden. — Die Größe der Pulse nimmt nach Zusatz von Digitalis nicht plötzlich, sondern allmählich zu; sie erreicht nach 34—40 Minuten ihr Maximum und nimmt dann allmählich wieder ab. Auf große Dosen Digitalin (2,6—4 mg : 100 ccm Blutmischung) nehmen die Amplituden rasch ab. — Das Digitalin scheint schließlich die Herztätigkeit zu regularisieren, indem es Unregelmäßigkeiten des Herzschlages beseitigt. — Im zweiten, toxischen Stadium der Digitaliswirkung beobachtet man am isolierten Herzen mehr oder weniger gesteigerte Pulsfrequenz und Unregelmäßigkeiten aller Art, bis endlich das Herz unter beträchtlicher Verkürzung seiner Fasern (ca. 14 Prozent der Kammerlänge) stillsteht.

Ausgedehnte Untersuchungsreihen über die Wirkung der Digitalisstoffe haben BRAUN und MAGER ausgeführt[792]). Sie untersuchten das Digitalisinfus, das Digitalin, Digitonin und Digitoxin. Das Digitoxin brachten sie nach den Angaben von CLOETTA[773]) mit Hilfe des Digitonins in Lösung. Zu den Versuchen wurden fast ausschließlich Katzenherzen (LANGENDORFFsches Präparat) verwendet. BRAUN und MAGER haben im allgemeinen entweder zu große Digitalisdosen angewendet, oder ihre Herzpräparate waren sehr labil, oder ihre Versuchsanordnung war unvollkommen. Sie berichten fast in allen Protokollen über sehr bald eintretende Tonusschwankungen, Gruppenbildungen oder andere Unregelmäßigkeiten, Blaßwerden des Herzens unter Erlöschen der Koronarzirkulation etc. Das erste, „therapeutische" Stadium tritt in ihren Versuchen immer nur ganz vorübergehend in die Erscheinung. BRAUN und MAGER finden, wie HEDBOM, als unmittelbare Folge der Digitaliszufuhr zumeist eine vorübergehende Beschleunigung der Herzaktion, mit der zugleich eine vorübergehende Vergrößerung der Amplituden einhergehe; letztere trete nicht immer ganz gleichzeitig auf, manchmal etwas früher, manchmal etwas später. „Die genannten beiden Wirkungen sind mit Rücksicht auf die reizenden Eigenschaften der Digitalisstoffe leicht verständlich. Man kann diese Reizwirkung als das Initialstadium der für das Gift charakteristischen Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Herzens auffassen. Erst nachher kommt die schwächende Wirkungsform zur Geltung."

Dies ist alles, was über das „therapeutische“ Stadium der Digitaliswirkung gesagt wird — abgesehen von der Angabe, daß die Digitalis zuweilen eine deutliche pulsregulierende Wirkung zeige, und daß mitunter ein flimmerndes Herz durch Digitalis wieder zum Schlagen gebracht werden könne. In ausführlicher Weise werden dann die Unregelmäßigkeiten des Herzschlages durch Digitalis (toxisches Stadium!) erörtert. Da aber in den Protokollen sehr häufig schon am unvergifteten Herzen über Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit berichtet wird, so scheint sich zu ergeben, daß die Sicherheit der Resultate der fleißigen Arbeit von Braun und Mager durch die Mangelhaftigkeit ihrer Methodik stark beeinträchtigt worden ist.

Mittels einer allen Anforderungen entsprechenden Methodik haben dann Gottlieb und Magnus[798]) die Wirkung der Digitalis am isolierten Warmblüterherzen geprüft (vgl. „Methodol. Teil“, S. 859). Gottlieb und Magnus untersuchten hauptsächlich Strophantin und Digitoxin. Als zweckmäßigste Dosierung erwies sich 0,1—0,4, am besten 0,2 mg Strophantin auf 250 ccm Durchleitungsblut, bezw. 1,25 mg Digitoxin auf die gleiche Menge Blut. Bei diesen Giftkonzentrationen traten die gewünschten Erscheinungen allmählich ein, und das erste, „therapeutische“ Stadium dauerte bis zu einer Viertelstunde. Prinzipielle Verschiedenheiten zeigten die einzelnen Körper nicht. Das Digitoxin ist aber zu den Versuchen weniger geeignet, weil

Vor Digitoxin Nach Digitoxin

Fig. 157. Überlebendes Herz. Häkchenschreibung.

es meist zugleich die Koronargefäße stark verengert. Strophantin hat diese störende Nebenwirkung auf die Gefäßweite der Kranzgefäße nicht oder nur in geringem Grade, sodaß eine Abnahme des Durchflusses den Verlauf der Strophantinversuche viel weniger trübt.

Am normalen Herzen sind, falls der Versuch tadellos gelungen, die Herzkontraktionen durchaus regelmäßig und von konstanter Höhe. Wird nun Digitalisblut durch das Herz geleitet, so sieht man die Herzkontraktionen bedeutend zunehmen (s. Fig. 157). An der Wirkung sind, wie schon Braun und Mager dies beschrieben, beide Ventrikel beteiligt. Die Zunahme der Pulshöhen dauert verschieden lange Zeit, bis zu einer Viertelstunde, an; die Pulsfrequenz ist in diesem Stadium meist unverändert oder aber vermehrt. Die starke Pulsverlangsamung, die am intakten Warmblüter regelmäßig auftritt, und die auf Reizung des Vaguszentrums beruht, wird also am isolierten Warmblüterherzen vermißt. Die Verstärkung der Einzelkontraktion beruht im wesentlichen auf einer Zunahme der systolischen Verkürzung, doch läßt sich in einer Reihe von Fällen mit Deutlichkeit auch eine Vergrößerung der Diastole nachweisen.

Das „reguläre“ Stadium dauert, wie bemerkt, bei den von Gottlieb und Magnus gewählten Dosen ziemlich lange und kann fast direkt in den systolischen Stillstand übergehen. In einer Reihe von Fällen kommt es dagegen zu einem ausgesprochenen „irregulären“ Stadium. Im

allgemeinen erfolgt schließlich systolischer Stillstand; in einzelnen Fällen wird derselbe jedoch aus unbekannten Gründen vermißt. Fig. 158 zeigt die Veränderungen, die dem systolischen Zustand vorangehen. Man sieht, wie das Herz zunächst bei noch fortdauernden Pulsen in der Diastole immer unvollkommener erschlafft, bis schließlich der Stillstand eintritt. Aber auch nach dem Aufhören der Pulse schreitet die Verkürzung des Herzens im Sinne einer maximalen Systole noch weiter fort. Zum Schluß fühlt sich das Herz bretthart an. Die Höhe des systolischen Stillstandes liegt ungefähr in der Höhe des systolischen Maximums der normalen Kontraktion. Es handelt sich also beim systolischen Stillstand zunächst um eine Maximalkontraktion des Herzens. In ähnlicher Weise wie am Froschherzen kann man das systolisch stillstehende Herz wieder zum Schlagen bringen, wenn man durch Steigerung des Durchblutungsdruckes in den Koronargefäßen eine Dehnung des Herzens herbeiführt. Das Herz beginnt dann wieder regelmäßige und sehr kräftige Pulse auszuführen und kehrt erst allmählich wieder in die systolische Stellung zurück (s. Fig. 159).

Eine sehr wichtige, bereits von HEDBOM, sowie von BRAUN und MAGER am überlebenden Herzen beobachtete Wirkung der Digitaliskörper ist die, eine unregelmäßige Herztätigkeit prompt zu regularisieren. Diese Wirkung wurde auch von GOTTLIEB und MAGNUS in typischen Fällen beobachtet. Fig. 160 zeigt, wie bei *a* ausgesprochene Irregularität herrscht, welche unter der Einwirkung von Digitoxin (*b*) prompt beseitigt wird und vergrößerten, regelmäßigen Pulsen Platz macht. Es kann sogar ein bereits flimmerndes Herz durch Digitalis wieder zu regelmäßigem Schlagen gebracht werden. Die therapeutische Bedeutung der Pulsregulierung durch die Digitalis liegt auf der Hand.

GOTTLIEB und MAGNUS haben die Änderungen der Herztätigkeit im Anfangsstadium der Digitaliswirkung nach den im „Allgemeinen Teil" (S. 669 ff.) erörterten Prinzipien O. FRANKS zu analysieren gesucht. Sie versuchten, vom linken Ventrikel isometrische und isotonische Kurven zu erhalten. GOTTLIEB und MAGNUS registrierten (s. „Methodol. Teil", S. 668 ff.) die Zustandsänderungen des linken Ventrikels durch vom Vorhof in den Ventrikel eingeführte kardiographische Sonden.

„Den linken Ventrikel unter isometrischen Bedingungen, d. h. bei gleichbleibendem Volumen sich kontrahieren zu lassen, bot keinerlei Schwierigkeiten. Man hatte nur den Ballon mit einem elastischen Manometer zu verbinden, dessen Gummimembran sehr klein war und nur minimale Exkursionen ausführte (HÜRTHLEsches Gummimanometer). Es ist ohne weiteres klar, daß man hierbei sehr gut mit verschieden hohen Füllungsdrucken arbeiten, d. h. isometrische Kurven bei niedrigem oder hohem Druck ausführen lassen kann."

Unter den genannten Versuchsbedingungen ist es aber doch nicht möglich, reine isometrische Kurven zu erhalten. Wenn auch die Volumänderung in der Gummimanometerkapsel minimal und deshalb zu vernachlässigen ist, so ist doch die in der Herzsonde wie in der Schlauchleitung reichlich enthaltene Luft kompressibel, und es muß daher der Inhalt des Ventrikels eine Volumänderung erfahren. Herzsonde, Schlauchleitung und Gummimanometer müssen mit einer inkompressiblen Flüssigkeit (Wasser) gefüllt werden, wie dies KOCHMANN getan hat (vgl. S. 859); dann erhält man (vorausgesetzt, daß die kardiographische

Fig. 158. Häkchenschreibung. Allmählicher Eintritt des systolischen Stillstandes nach Strophantin-THOMS (1 : 1 000 000).

Fig. 159. Häkchenschreibung. Das systolisch stillstehende Herz (*a*) beginnt auf Erhöhung des Durchblutungsdruckes (bei *b*) wieder zu schlagen (*c*–*d*). Darauf wieder Stillstand (*d*).

Fig. 160. Herzkatheter, MAREYs Tambour. Regulierender Einfluß von Digitoxin (1 : 200 000) auf Pulsarhythmie. *a* unmittelbar vor, *b* 3 Minuten nach Einschaltung des Digitoxinblutes.

Fig. 161. Herzkatheter, HÜRTHLEs Tonograph. *a* kurz vor, *b* 5 Min. nach Einschaltung von Strophantinblut (1 : 1250 000), Vergrößerung der Systole, Vertiefung der Diastole bei unveränderter Frequenz (198 pro Min.). Zunahme der Einzelkontraktionen von 15 auf 30 mm Hg.

Fig. 159

Fig. 158.

a Fig. 160. *b*

a Fig. 161. *b* Eichung mm Hg



Sonde den Ventrikel in Diastolestellung eben gerade ausfüllt!) wirklich isometrische Kurven.

Die isotonischen Kurven bei niedrigem Druck wurden mittels BRODIEs Bellows-Rekorder aufgenommen*). Bei höherem Druck war dieser wie der Pistonrekorder nicht zu verwenden, da sie bei hohem Innendruck nicht dicht bleiben. GOTTLIEB und MAGNUS bedienten sich eines eigens für diesen Zweck nach dem Typus des Gasometers gebauten Volumschreibers (der aber ziemlich bedeutende Masse besaß und daher nicht frei von Schleuderung war). KOCHMANN[719]) benutzte in einfacherer Weise eine MAREYsche Kapsel, die mit einer „ziemlich festen, aber sehr ausdehnungsfähigen" Membran überspannt war; der Luftraum in Herzsonde, Leitungsrohr und MAREYscher Kapsel konnte durch eine einfache Vorrichtung unter bestimmten Druck gesetzt werden.

Fig. 161 zeigt das Beispiel einer von GOTTLIEB und MAGNUS gewonnenen „isometrischen" Kurve.

„Man sieht das Verhalten in der Normalperiode in dem Kurvenstück *a*, die Veränderungen durch Strophantin bei *b*. Die Pulsfrequenz hat sich bei der Einwirkung des Giftes nicht geändert; sie betrug vorher und nachher 190 in 1 Minute. Die Exkursionsgröße der einzelnen Pulse ist dagegen ganz beträchtlich gewachsen. Während die Pulshöhe in der Normalperiode 15 mm Hg beträgt (nach Eichung mittels Hg-Manometers) steigt sie durch Strophantin genau auf das Doppelte. Diese Steigerung ist in erster Linie bedingt durch eine Zunahme der systolischen Druckwerte; die systolischen Maxima steigen von 30 auf 43 mm Hg. Sehr bemerkenswert ist aber auch, daß unter der Einwirkung des Strophantins auch die Diastole zunimmt. Die diastolischen Minima liegen vor Strophantin bei 15, nachher bei 13 mm Hg."

Das gleiche Verhalten wie bei dem eben angeführten zeigt sich bei den übrigen, nach dem gleichen Verfahren angestellten Versuchen, deren Resultate in nachstehender Tabelle zusammengestellt sind.

Isometrische Kurven bei niedrigem Druck.

No.	Normalperiode		Strophantinperiode		
	Exkursionsgröße	Puls-frequenz	Exkursionsgröße	Puls-frequenz	Systolischer Stillstand
1	15—30 = 15 mm Hg	198	13—43 = 30 mm Hg	198	—
2	24—34 = 10 „ „	138	19—56 = 37 „ „	192	56 mm Hg
3	38—46 = 8 „ „	144	34—55 = 21 „ „	162	70 „ „
4	38—47 = 9 „ „	132	30—66 = 36 „ „	144	95 „ „

In sämtlichen vier Versuchen stieg die Exkursionsgröße der einzelnen Pulse, und zwar besonders durch Zunahme des systolischen Maximaldruckes, aber auch deutlich durch Sinken des diastolischen Minimaldruckes. Die Pulsfrequenz ist in den letzten drei Versuchen in der Strophantinperiode gegen die Norm gesteigert.

*) BRODIE, On recording variations in volume by air transmission, a new form of volume recorder. Journ. of physiol., vol. 29, p. 473.

Isometrische Kurven bei hohem Druck.

No.	Normalperiode		Strophantinperiode		
	Exkursionsgröße	Puls-frequenz	Exkursionsgröße	Puls-frequenz	Systolischer Stillstand
1	100—136 = 36 mm Hg	150	85—150 = 65 mm Hg	174	152 mm Hg
2	100—120 = 20 „ „	150	86—126 = 40 „ „	186	124 „ „
3	97—117 = 20 „ „	180	94—128 = 34 „ „	180	103 „ „
4	65—112 = 47 „ „	240	48—118 = 70 „ „	180	100 „ „

Die isometrischen Kurven bei hohem Druck ergeben also die gleichen Resultate. Fig. 162 zeigt, wie bei hohem Druck die Pulshöhen unter der Einwirkung von Strophantin zunehmen, und zwar sowohl durch Erhöhung der systolischen Druckmaxima als auch durch Vertiefung der diastolischen Minima. (Die Pulsfrequenz ist dabei um $^1/_6$ gesteigert.)

„Die isometrischen Kurven, die bei einem von 15—100 mm Hg wachsenden Innendruck aufgenommen sind, zeigen also, daß das Herz in der Digitaliswirkung unter sonst gleichen Bedingungen und unabhängig von Änderungen der Pulsfrequenz durch jede seiner Kontraktionen größere Druckdifferenzen zu erzeugen vermag als vor der Vergiftung."

Die isotonischen Kurven, die bei niedrigem Druck mittels des Bellows-Rekorder aufgenommen wurden, zeigten ausnahmslos eine Steigerung der Exkursionsgröße des einzelnen Pulses. Diese Steigerung war aber in den meisten Fällen eine, wenn auch deutliche, so doch nicht sehr erhebliche. Es liegt dies wohl daran, daß bei dem außerordentlich niedrigen Innendruck das Herz schon in der Normalperiode sich tatsächlich schon fast ad maximum zusammenzog.

Isotonische Kurven bei niedrigem Druck.

No.	Normalperiode		Strophantinperiode	
	Exkursionsgröße	Puls-frequenz	Exkursionsgröße	Puls-frequenz
1	sinkend von 13,5 auf 10,5 mm	174	steigend von 10,5 auf 11,5 mm	180
2	6 mm	210	9 mm	226
3	8 „	138	10 „	129
4	6 „	132	7 „	174
5	sinkend von 9,5 auf 8,5 mm	150	steigend von 8,5 auf 9 mm	156
6	5 mm	114	6 mm	156

Isotonische Kurven bei hohem Druck.

No.	Normalperiode			Strophantinperiode	
	Innendruck	Exkursionsgröße	Puls-frequenz	Exkursionsgröße	Puls-frequenz
1	80	4 mm	147	6 mm	144
2	80	$^1/_2$ „	177	3 „	132
3	84	5 „	108	18 „	120
4	65	2 „	114	6 „	126
5	38	1 „	138	3 „	132

Fig. 162. Herzkatheter. HÜRTHLEs Tonograph. Vergrößerung der Systole, Vertiefung der Diastole bei zunehmender Pulsfrequenz (von 150 auf 174) auf Strophantinblut (1 : 1 250 000). Zunahme der Einzelkontraktionen von 36 auf 65 mm Hg. Systolischer Stillstand bei 152 mm Hg.

a

b

Fig. 163. Herzkatheter, Volumschreiber (Quecksilbergasometer). *a* unmittelbar vor, *b* 4 Min. nach Beginn des Durchflusses von Strophantinblut (1 : 1 000 000). Zunahme der Exkursionen von 5 auf 18 mm bei steigender Pulsfrequenz (von 108 auf 120). Innendruck 84 mm Hg.

Bei hohem Innendruck zeigt sich das Pulsvolumen durch die Digitalis außerordentlich viel stärker gesteigert als bei niedrigem Druck. Fig. 163 gibt ein eklatantes Beispiel der Volumvermehrung der einzelnen Pulse durch Digitalin. Dieselbe beruht zum größten Teile auf Zunahme der systolischen Verkürzung, zum geringeren Teil auf stärkerer diastolischer Erschlaffung, die bei höheren Drucken mit Sicherheit feststellbar, bei niederen Drucken sehr wahrscheinlich war.

François-Franck hat die Druckschwankungen in den Herzkammern des lebenden Hundes mit der kardiographischen Sonde gemessen[775]). Auf Digitalin nahm die Druckschwankung zu, und zwar durch einen größeren Druckzuwachs in der Systole, also durch verstärkte systolische Energie; das Herz erschlaffte aber auch in der Diastole stärker, und zwar auch ohne gleichzeitige Pulsverlangsamung.

Die Versuche von Gottlieb und Magnus ergeben an reinen Druckkurven am isolierten Herzen die gleichen Resultate und erweisen damit, daß die Erscheinungen durch die direkte Herzwirkung der Digitalis bedingt sind.

Gottlieb und Magnus haben schließlich noch eine Versuchsreihe ausgeführt, um die relative Änderung der Herzarbeit durch Digitalis zu bestimmen. Mittels des rein isometrischen oder rein isotonischen Verfahrens ist dies nicht möglich, da ja im ersten Falle die Volumänderung, im zweiten Falle die Druckänderung (theoretisch wenigstens) gleich Null ist. Es wurde deshalb ein Registrierapparat benutzt, der kombinierte Druck- und Volumkurven schreibt: der Mareysche Tambour. Indem derselbe für Druck- und Volumänderungen besonders geeicht wurde, konnten vergleichbare Zahlenwerte für die Arbeitsleistung einer einzelnen Kontraktion gewonnen werden. Die Resultate dieser Versuchsreihe sind in nachstehender Tabelle wiedergegeben.

Druckvolumkurven zur Bestimmung der Herzarbeit.

No.	Normalperiode			Strophantinperiode			Eichung	
	Innendruck	Exkursionsgröße	Pulsfrequenz	Exkursionsgröße	Pulsfrequenz	Arbeitszunahme einer Systole	1 mm Hg	1 ccm
1	4	0,7 mm	102	2 mm	120	7,4 fach	5,8 mm	18 mm
2	20	2 „	204	3,3 „	216	2,9 „	2,8 „	11,5 „
3	40	1,2 „	158	1,7 „	154	2,6 „	3,3 „	11 „
4	60	0,4 „	204	0,6 „	216	2,3 „	5,0 „	11 „
5	60	0,5 „	156	0,8 „	144	2,6 „	3,85 „	10,6 „
6	80	1,2 „	174	{2,2 „ / 1,8 „	{168 / 180	{3,4 „ / 1,6 „	1,9 „	8,8 „

Die Experimente sind nach steigendem Innendruck geordnet. Es ergibt sich ausnahmslos eine beträchtliche Steigerung der Leistung der einzelnen Systole. Bei dem niedrigsten Innendruck ist die enorme Steigerung um das 7fache erreicht, bei höheren Drucken beträgt die Steigerung der Arbeit das 2,3 bis 3,4fache. In den meisten Fällen ist die Arbeitsteigerung des einzelnen Pulses verknüpft mit einer geringen Steigerung der Pulsfrequenz. Pro Minute berechnet, würde sich also eine noch beträchtlichere Steigerung der Arbeitsgröße ergeben.

5. Herznervengifte.

In dem nachstehenden Abschnitt soll die Wirkung von Muskarin, Atropin, Nikotin, Pilokarpin, Kurare, Koniin, Spartein, Lobelin, Gelseminin, Physostigmin, Apomorphin, Akonitin, Delphinin und Veratrin auf das Herz geschildert werden. Die Wirkung einzelner dieser Körper (des Muskarins, des Atropins) ist fast ausschließlich nervös, bei den meisten der aufgeführten Stoffe macht sich aber zugleich auch eine Wirkung auf die exzitomotorischen Apparate des Herzens, wie z. T. auch auf den Herzmuskel selbst, geltend. Es werden in dem folgenden Abschnitt außer den reinen Nervenwirkungen auch die anderen Wirkungen der aufgeführten Körper auf Herz und Kreislauf besprochen werden.

Die Wirkungen der von uns unter dem Namen Herznervengifte zusammengefaßten Körper sind sehr mannigfaltige, die Beziehungen der einzelnen Gifte zueinander (z. B. von Muskarin zu Atropin und Nikotin) sehr komplizierte. Zum Verständnis dieser Wirkungen — vom Standpunkt der alten, neurogenen Lehre aus — hat SCHMIEDEBERG ein Schema der gegenseitigen Beziehungen von exzitomotorischen Ganglien, Hemmungsganglien, akzelerierenden und inhibitorischen Nervenfasern aufgestellt, das alsbald auch von den anderen Pharmakologen (HARNACK, BÖHM, LAUDER-BRUNTON und anderen) akzeptiert wurde*). Dieses Schema wird durch die nebenstehende Figur verdeutlicht (Fig. 164). In derselben bedeutet F die Herzmuskelfasern, M das „muskulomotorische Zentrum", H das „Hemmungszentrum", B das „Beschleunigungszentrum" V die inhibitorischen Nerven (Vagus), A die Akzeleratoren (Sympathicus), Z das Verbindungstück zwischen Hemmungsfasern und Hemmungszentrum. Das Hemmungszentrum wie das Beschleunigungszentrum steht außer mit den inhibitorischen bezw. akzelerierenden Nerven auch noch mit dem muskulomotorischen Zentrum M (nicht direkt mit den Herzmuskelfasern!) in Verbindung.

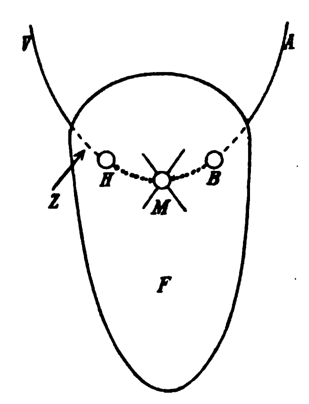


Fig. 164. SCHMIEDEBERGsches Schema der Herzinnervation.

Vergiftet man einen Frosch mit geringen Mengen Muskarin (Bruchteilen eines Milligramms), so fängt das Herz an, immer langsamer zu schlagen und bleibt schließlich im Zustand äußerster Erschlaffung — „in Diastole" — stehen. Der gleiche Zustand tritt ein, wenn man Muskarin auf das isolierte Froschherz bringt. Dieser Zustand des Herzens kann Stunden, ja Tage anhalten. Mit einer Lähmung des Herzmuskels, einem Unvermögen, Kontraktionen auszuführen, haben wir es dabei keineswegs zu tun; denn, wenn wir den Herzmuskel mechanisch oder elektrisch reizen, so folgt auf jeden Reiz prompt eine Kontraktion. Das Muskarin setzt genau den gleichen Zustand, den wir durch künstliche Reizung des Vagus (oder des Sinus venosus) hervorrufen können; es lähmt nicht etwa den muskulomotorischen Aparat im Herzen: denn, applizieren wir auf das stillstehende Muskarinherz einen Tropfen einer Atropinlösung, so fängt alsbald das Herz wieder regelmäßig zu schlagen an. Das Atropin beschleunigt den

*) Vgl. HARNACK, Die Bedeutung pharmakologischer Tatsachen für die Physiologie des Froschherzens. Halle 1881.

Herzschlag bei Tieren, welche einen Vagustonus besitzen; es lähmt bei allen Tieren die Endapparate der Hemmungsnerven im Herzen; denn, reizen wir am atropinisierten Tier den Nervus vagus (oder den Sinus venosus), so tritt nicht mehr, wie beim normalen Tier, Pulsverlangsamung bezw. Herzstillstand ein. Am atropinisierten Herzen vermag die Applikation neuer Muskarinmengen ebensowenig mehr einen Herzstillstand zu erzeugen, wie elektrische Reizung des Vagusstammes oder des Venensinus. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Muskarin und Atropin beide — nur im entgegengesetzten Sinne, das erstere reizend, das zweite lähmend — auf die Endapparate des Hemmungsmechanismus im Herzen (auf *H* in Fig. 164) wirken.

Vergiften wir einen Frosch mit einer sehr geringen Menge von Nikotin, so beobachten wir sehr bald ein Langsamerwerden der Herzaktion, ja wir sehen sogar meist das Herz in Diastole stillstehen. Dieser diastolische Stillstand unterscheidet sich aber vom Muskarinstillstande dadurch, daß er nur ganz kurze Zeit, höchstens 1—2 Minuten andauert. Das Herz nimmt rasch von selbst seine Tätigkeit wieder auf und schlägt nach kurzer Zeit wieder in anscheinend durchaus normaler Weise. Dabei zeigen aber die Hemmungsapparate im Herzen ein eigentümliches Verhalten. Reizen wir in diesem Stadium den Stamm des Nervus vagus, so erhalten wir keine Pulsverlangsamung oder Herzstillstand. Reizen wir dagegen den Sinus venosus, oder applizieren wir Muskarin, so bleibt alsbald das Nikotinherz in Diastole stillstehen. Dem Muskarin bezw. der Sinusreizung gegenüber verhält sich also das mit Nikotin vergiftete Froschherz wie ein normales, der Vagusreizung gegenüber dagegen wie ein atropinisiertes Herz, bezw. wie ein Herz, dessen Hemmungsapparate gelähmt sind. Diese Tatsachen lassen nur den einen Schluß zu, daß durch das Nikotin ein anderer Teil der Hemmungsvorrichtungen gelähmt wird wie durch das Atropin, und daß dieser Teil dem Stamme des Nervus vagus näher liegen muß als jener, auf welchen das Atropin einwirkt, weil ja Muskarin und Sinusreizung bei Nikotinvergiftung erfolgreich bleiben, Vagusreizung aber nicht. Durch das Nikotin wird also *H* nicht gelähmt, wohl aber wird die Zuleitung der Erregungen vom Vagusstamme *V* her unterbrochen. Es müssen also Teile unerregbar geworden sein, welche vor jenem eigentlichen Hemmungsapparat *H* im Herzen liegen. Dies könnten einmal die Vagusfasern selbst sein. Das ist aber sicher nicht der Fall: denn, appliziert man Nikotinlösung direkt auf den Nervus vagus (ohne daß sie zugleich zum Herzen gelangt), so wird dadurch der Vagus durchaus nicht unerregbar. Es bleibt also nur übrig, anzunehmen, daß eine zwischen den Vagusfasern (*V*) und deren Endapparaten (*H*) gelegene Vorrichtung durch das Nikotin gelähmt wird.

Der im ersten Stadium der Nikotinwirkung zu beobachtende diastolische Stillstand ähnelt ganz dem Muskarinstillstand, nur daß er diesem gegenüber von sehr kurzer Dauer ist. Bei einem Frosche, der zuvor Atropin bekommen, tritt dieser Stillstand nicht ein (ebensowenig wie der Muskarinstillstand): nach Atropineinwirkung muß ja jede Reizung von Hemmungsvorrichtungen, an welcher Stelle sie auch einsetzt, erfolglos bleiben. Die Tatsachen widersprechen also nicht der Annahme, daß das Nikotin den zwischen *V* und *H* eingeschobenen Apparat anfänglich erregt, um ihn später — wie wir gesehen haben — zu lähmen.

„Die Tatsache, daß die durch Muskarin beeinflußten Teile dauernd, die von der Nikotineinwirkung betroffenen nur vorübergehend erregt werden, und daß bei letzteren die Erregung so schnell zur Lähmung

führt, macht es in hohem Grade wahrscheinlich, daß die ersteren aus Nervenzellen, die letzteren aus Nervenfasern, und zwar wahrscheinlich scheidenlosen Fasern, bestehen. Es liegt hierin überhaupt ein Unterschied in dem Verhalten der zelligen und faserigen nervösen Elemente. Wie auf die elektrische Reizung eines Nervenstammes bald die Ermüdung folgt, so geht die durch Nikotin bedingte Erregung jenes Zwischenapparates in Lähmung über, die natürlich solange anhält, als das Gift im Körper verweilt. Die im Vagusstamme verlaufenden Fasern sind ohne Zweifel durch die sie umhüllenden Scheiden vor der Einwirkung des Giftes geschützt. Die letzten Endapparate aber der Hemmungsfasern müssen zelliger (ganglioser) Natur sein: diese können dauernd erregt werden durch Muskarin oder durch direkte elektrische (Sinus-) Reizung, ohne daß Ermüdung eintritt".*)

„Der eigentliche Hemmungsapparat des Herzens muß also aus Nervenzellen bestehen, und diese müssen vom muskulomotorischen Zentrum verschieden sein; denn das Atropin z. B. lähmt nur jene und läßt dieses zunächst intakt. Es sind also selbständige gangliöse Elemente, die im Herzsinus gelegen sind, und die einerseits mit dem muskulomotorischen Zentrum durch Nervenbahnen verknüpft sein müssen, anderseits mit den Hemmungsfasern des Vagus verbunden sind, und zwar mit letzteren durch jenen Zwischenapparat, der wahrscheinlich aus scheidenlosen Fasern besteht. Somit wäre die Berechtigung des obigen Schemas, soweit es den hemmenden Apparat des Froschherzens betrifft, dargetan".

Im zweiten Stadium der Nikotinwirkung ruft die elektrische Reizung des Nervus vagus, wie wir oben gesehen haben, keinen diastolischen Herzstillstand mehr hervor. Aber ganz unverändert bleibt die Tätigkeit des nikotinisierten Herzens während der Vagusreizung doch nicht; wir beobachten jetzt vielmehr eine ganz erhebliche Beschleunigung der rhythmischen Herztätigkeit, also gerade das Gegenteil von dem, was unter normalen Verhältnissen eintritt. Diese Beobachtung lehrt, daß im Stamme des Froschvagus auch Nervenfasern zum Herzen verlaufen, deren Reizung eine Beschleunigung der Herzaktion zur Folge hat**). Bei unvergifteten Fröschen kann die Reizung des Vagusstammes deshalb keine Beschleunigung der Herztätigkeit hervorbringen, weil die Hemmungsfasern gleichzeitig mit erregt werden, und die Wirkung der letzteren über die der akzelerierenden Fasern bedeutend überwiegt. Erst wenn die Endapparate der Hemmungsfasern zuvor für sich allein gelähmt wurden, bewirkt die Vagusreizung eine Beschleunigung der Herzaktion.

Wenn nun aber Gifte, welche den Hemmungsapparat lähmen, die Beschleunigungsvorrichtungen intakt lassen (wie es das Nikotin tut), so muß geschlossen werden, daß die akzelerierenden Fasern in gesonderten nervösen Apparaten im Herzen endigen. „Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, daß auch diese Apparate aus Nervenzellen bestehen, und daß sie vom muskulomotorischen Herzzentrum gesondert sind. Wenn man am nikotinisierten Froschherzen die Beschleunigungsfasern im Vagustamme reizt, so vergeht erst eine gewisse Zeit, bis die Wirkung eintritt (eine „Latenz"); nach Aufhebung der Reizung findet anderseits eine länger andauernde Nachwirkung statt, bis schließlich die Frequenz der Herzschläge wieder auf die Norm herabgeht. „Diese Tatsache läßt sich kaum anders deuten als durch die Annahme, daß die Beschleunigungsfasern in besonderen Nervenzellen endigen, in welchen sich der Reiz gewissermaßen erst

*) Harnack, a. a. O., S. 17 f.
**) S. „Allgem. Teil", S. 725.

zu einer bestimmten Höhe summieren muß, dann aber die Rückkehr zum normalen Zustande nur allmählich stattfindet."

„Die Bedeutung der besprochenen nervösen Vorrichtungen (der inhibitorischen wie der akzelerierenden Nerven) ist eine regulatorische, und aus dem Grunde ist auch anzunehmen, daß die Apparate, wie das Schema Figur 164 andeutet, mit dem muskulomotorischen Zentrum, auf welches sie einwirken, durch besondere Bahnen verbunden sind. Durch diese Vorrichtungen steht die Herztätigkeit, welche an sich eine automatische ist, unter dem Einfluß der nervösen Zentralorgane, und alle psychischen Vorgänge, wie überhaupt alle wichtigeren Vorgänge im Körper, können verändernd auf die Herzaktion einwirken und dadurch einen Ausgleich von Störungen herbeiführen. Es sind diese Apparate gewissermaßen auch die Sicherheitsventile des Herzens in funktioneller Hinsicht".*)

Die Pharmakologen standen früher voll auf dem Boden der „neurogenen" Theorie des Herzschlages; ja es waren gerade pharmakologische Tatsachen, die zur Annahme eines aus Nervenzellen bestehenden, der Bewegung des Herzmuskels vorstehenden, „muskulomotorischen Zentrums" hinleiteten. Es sind dies (um dies hier nochmals kurz zu rekapitulieren) die Beobachtungen, daß gewisse Gifte, die im übrigen als allgemeine Nervengifte bekannt sind, wie das Chloroform, Chloralhydrat, Jodal etc., das Herz des Kaltblüters lähmen, d. h. seine Fähigkeit, rhythmische, koordinierte Bewegungen auszuführen, vernichten, während der Herzmuskel noch lange Zeit erregbar bleibt, d. h. auf jede Einzelreizung mit einer Einzelkontraktion, auf Dauerreize (Physostigmin z. B.) mit einer Serie von Kontraktionen antwortet. Der Herzstillstand durch Chloralhydrat etc. beruht nicht etwa auf einer Reizung der Hemmungsapparate, denn er kann durch Atropin nicht zum Verschwinden gebracht werden, bezw. er tritt auch am atropinisierten Herzen ein. Es muß also der muskuloexzitorische Apparat gelähmt sein, und, da die Herzmuskelfasern selbst sich gut erregbar zeigen, so muß dieser muskuloexzitorische Apparat von der Muskulatur der Herzwand verschieden sein, d. h. er muß nach der alten Anschauung aus Ganglienzellen bestehen.

Harnack und Witkowski haben die genauere Lage des exzitomotorischen Zentrums durch instruktive Versuche zu ermitteln gesucht**). Sie legten Querligaturen um das isolierte Froschherz, entweder im oberen Drittel des Ventrikels oder im unteren Drittel der Vorhöfe, derart, daß der oberhalb der Ligatur befindliche Teil des Herzens mit dem unteren noch durch eine schmale Muskelbrücke in unmittelbarem Kontakt stand. Taucht man nun allein die Ventrikelspitze in eine mit Jodal oder Chloralhydrat versetzte 0,6% Kochsalzlösung ein, so schlagen beide, durch die Ligatur gesonderte Herzteile in durchaus regelmäßiger und normaler Weise fort; sowie man aber das Herz umdreht und den obersten Teil der Vorhöfe mit der Flüssigkeit in Berührung bringt, so bleiben sofort beide Teile, also das ganze Herz, in Diastole stillstehen. Dieser Versuch beweist, daß der muskuloexzitorische Apparat des Herzens (der nach der älteren Theorie aus Ganglienzellen besteht) in dem obersten Teil des Vorhofs, dem sog. Sinusgebiet, gelegen ist.

Auch die „myogene" Theorie verlegt das exzitomotorische Zentrum in das Sinusgebiet des Herzens, nur läßt sie dasselbe nicht aus Ganglien-

*) Harnack, a. a. O., S. 18 ff.

**) Harnack u. Witkowski, Über die Beeinflussung der automatischen Froschherzzentren durch einige Substanzen der Chloralgruppe. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 11, S. 1.

zellen, sondern aus Herzmuskelfasern bestehen. Wir können demnach die Ergebnisse der älteren Untersuchungen den modernen Anschauungen adaptieren, indem wir für „muskulomotorische Herz- (Sinus-) Ganglien „automatisch-tätige Sinus- (Muskel-) Fasern“ setzen. (In den vorhergehenden Abschnitten haben wir an Stelle des Ausdruckes „motorische Ganglien“, „motorisches Nervenzentrum des Herzens“ den allgemeineren Ausdruck „exzitomotorischer Apparat des Herzens“ gebraucht.) Damit erschiene die Übertragung der Erklärung z. B. der Chloralwirkung vom „neurogenen“ auf den „myogenen“ Standpunkt durchaus leicht. Allein so einfach liegt die Sache doch nicht*). Nach der myogenen Theorie wäre der diastolische Herzstillstand beim Frosch bei der Chloralwirkung zurückzuführen auf eine „Lähmung“ der den exzitomotorischen Apparat darstellenden Sinusmuskelfasern. Nun erzeugt aber am stillstehenden Chloralhydratherzen ein Einzelreiz eine Einzelkontraktion, ein Dauerreiz eine Serie von Kontraktionen, und zwar des Gesamtherzens, an denen sich auch die Sinusfasern, genau wie in der Norm, beteiligen. Die Sinusmuskelfasern haben also jedenfalls die Fähigkeit zur Kontraktion (wie die Erregbarkeit und Leitfähigkeit) behalten. Daraus, daß die Muskelfasern des Herzens ihre Erregbarkeit beibehielten, schloß man früher, daß dem Chloralstillstand die Lähmung eines anderen Herzbestandteils — der Herznervenzellen — zugrunde liege. Die myogene Lehre nimmt an, daß durch das Chloralhydrat die Sinusfasern nur die Fähigkeit der automatischen Reizerzeugung verloren, die Erregbarkeit, Kontraktilität und Leitfähigkeit aber beibehalten haben. Man kann nicht sagen, daß die letztere Deutung die einfachere und ungezwungenere darstelle.

Anderseits erscheint das im vorstehenden geschilderte Schema der Herznervenzentren mit ihren mannigfachen Beziehungen so kompliziert und künstlich konstruiert, daß es uns kaum in den Sinn will, daß durch dasselbe die tatsächlichen Verhältnisse wiedergegeben sein sollten. Immerhin hat das Schema zur Registrierung und Gegenüberstellung der einzelnen Herzgiftwirkungen seine guten Dienste geleistet. — Die moderne Herzlehre nimmt Ganglienzellen im Herzen als Durchgangsstellen für die inhibitorischen Herznerven an, unterscheidet also präganglionäre und postganglionäre Vagusfasern, während es von Sympathikusfasern im Herzen nur postganglionäre Fasern gebe, da die Durchgangsganglien für die augmentatorischen Nerven außerhalb des Herzens (im Ganglion stellatum etc.) lägen (s. „Allg. Teil“, S. 721). Die an den Herznervengiften gemachten Beobachtungen generell von dem alten Schema auf dieses neue Schema zu übertragen, scheint mir vorläufig ganz unmöglich zu sein**). Es bleibt nichts übrig, als bei jedem einzelnen Gift, nach Erörterung der Giftwirkungen nach dem alten Schema, zu fragen, wie sich die beobachteten Erscheinungen von dem Standpunkte der modernen Herzlehre deuten lassen.

Nach diesen Erörterungen gehen wir zur Betrachtung der einzelnen oben angeführten Körper über, wobei, wie schon eingangs bemerkt, nicht nur ihre Wirkung auf inhibitorische und augmentatorische Nervenapparate,

---

*) Vgl. HARNACK, Die Wirkung gewisser Herzgifte im Lichte der myogenen Theorie der Herzfunktion. ENGELMANNS Archiv 1904, S. 415.

**) Wenn es, wie von GASKELL (in „The contraction of cardiac muscle“ in SCHÄFERS Textbook of Physiology, vol. 2, p. 222) versucht wird, geht es nicht ohne große Gewaltsamkeiten ab; GASKELLS System der Herzgifte dürften die deutschen Pharmakologen kaum zustimmen.

sondern auch die Wirkung auf exzitomotorisches Zentrum und Herzmuskel wie auf den gesamten Kreislauf geschildert werden soll.

Muskarin. „Die Wirkungen des Muskarins*) am Herzen des Frosches und wohl auch anderer Tiere sind identisch mit den Folgen der Reizung der hemmenden Vagusfasern und bestehen darin, daß die Zahl der Pulse und das Pulsvolumen vermindert, die Zusammenziehung bei der Systole verkleinert, und die Ausdehnung des Herzens bei der Diastole vergrößert werden. Das Gift wirkt auch auf den durch Abschnüren von den Vorhöfen isolierten Ventrikel, doch so, daß es nur die Stärke oder den Umfang der Kontraktionen abschwächt, die Zahl derselben jedoch nicht herabsetzt, während an den abgeschnürten Vorhöfen beides eintritt. Dagegen wirkt das Muskarin nicht auf die Herzen niederer Tiere, z. B. von Schnecken, Krebsen, Insekten, und ebensowenig auf die Herzen von Hühnerembryonen (KRUKENBERG; vgl. dagegen HIS, s. S. 704 und 715). Nur in den letzten 24 Stunden der Bebrütung macht sich eine Pulsverlangsamung bemerkbar, und erst am 7. Tage nach dem Ausschlüpfen ist die Muskarinwirkung am Hühnchen von der am erwachsenen Huhn nicht zu unterscheiden (KOBERT). Aus diesen Tatsachen folgt, daß das Muskarin nicht direkt auf die sich rhythmisch kontrahierende Muskelsubstanz wirkt, sondern auf andere, von dieser verschiedene Gebilde, die man notwendig als nervöse ansehen muß. Ob diese Gebilde morphologisch sich nachweisen lassen oder nicht, hat auf diese Schlußfolgerung keinen Einfluß.

„Der Herzstillstand von Fröschen schwindet vollständig nach der Anwendung entsprechender Gaben Atropin oder bleibt umgekehrt am atropinisierten Tiere vollständig aus, falls die Atropinwirkung die erforderliche Stärke hat. Wenn nach kleineren Atropingaben die Erregbarbarkeit nicht vollständig aufgehoben, sondern bloß abgestumpft ist, so sind größere Mengen von Muskarin bis zu einem gewissen Grade noch wirksam, sodaß z. B. an Fröschen zwar nicht mehr diastolischer Stillstand, aber doch noch Pulsverlangsamung erzielt wird.

„Der diastolische Muskarinstillstand am Froschherzen wird außerdem durch alle Gifte — allerdings nur in unvollkommener Weise — aufgehoben, welche entweder direkt die Herzmuskulatur oder die in derselben eingebetteten motorischen Ganglien erregen oder die erstere in eigenartiger Weise beeinflussen. Zu diesen Giften gehören Tropin, Skopolin. Physostigmin, Veratrin, Digitalin, Anilinsulfat (?), Guanidin, Phenylglykokoll, Kampfer, Monobromkampfer, Arnikakampfer.

„Die Wirkung des Muskarins auf das Säugetierherz ist die gleiche wie auf das Froschherz. Säugetiere sterben bei der Muskarinvergiftung an den Folgen des Herzstillstandes. Die Gefahr wird schnell und sicher durch kleine Gaben Atropin beseitigt. Letzteres kann daher bei der Fliegenpilzvergiftung gute Dienste leisten."

Die grundlegende Arbeit über die Wirkung des Muskarins rührt von SCHMIEDEBERG und KOPPE her[800]). Bei Fröschen tritt schon nach sehr kleinen Mengen Muskarins Stillstand des Herzens ein. Nach subkutaner Injektion von $^1/_2$ mg Muskarin und darüber kann der Stillstand fast unmittelbar nach der Injektion zustande kommen, während nach geringeren Mengen die Zahl der Herzkontraktionen allmählich bis zum

*) SCHMIEDEBERG, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 136f.

Aufhören derselben abnimmt. $^1/_{40}$—$^1/_{20}$ mg ist die geringste Dosis, die noch Herzstillstand hervorruft.

Stets erfolgt der Stillstand des Herzens in Diastole; das Herz ist ausgedehnt und strotzend mit Blut gefüllt. In dem Maße, als die Zahl der Herzkontraktionen sich vermindert, wird die Diastole des Ventrikels immer länger und länger, das Herz verharrt in den Pausen in dieser Stellung, die durch kurzdauernde Systolen unterbrochen wird, bis letztere nur noch von Zeit zu Zeit eintreten und endlich ganz ausbleiben. Dabei haben die einzelnen Zusammenziehungen der Kammer nichts an Kraft eingebüßt, sondern erscheinen ebenso ergiebig wie beim normalen Frosch. Die Vorhöfe verhalten sich ähnlich, nur kommt hier der Stillstand etwas früher zustande als an der Kammer. Gegen mechanische und elektrische Reize ist der Ventrikel noch Stunden nach Eintreten der vollkommenen Ruhe gut erregbar. Die Vorhöfe nehmen an diesen Zusammenziehungen nicht teil; sie verharren vielmehr unverändert in ihrer diastolischen Stellung. Dagegen tritt auf Reizung der Vorhöfe regelmäßig eine Ventrikelkontraktion ein. — Die Unterdrückung der Herztätigkeit hat anfangs bezw. nach kleineren Gaben keinen Einfluß auf das Allgemeinbefinden der Tiere; dieselben hüpfen ebenso munter umher wie bei schlagendem Herzen.

Die muskulomotorische Kraft des Herzens ist, wie die Reizungsversuche zeigen, durch das Muskarin nicht vernichtet, sondern nur unterdrückt, in ihrer Tätigkeitsäußerung gehemmt. Wenn man einen Frosch vorher mit Atropin vergiftet (1 mg Atropin subkutan), so hat das Muskarin zunächst gar keine Einwirkung auf die Herztätigkeit. Erst nach mehreren Stunden macht sich eine Abnahme der Pulsfrequenz bemerkbar; es überwindet also schließlich die reizende Wirkung des Muskarins die durch das Atropin bedingte Vaguslähmung. Anfänglich verändern selbst sehr große Mengen von Muskarin (10 mg!) die Tätigkeit des atropinisierten Herzens nicht.

Auch in umgekehrter Richtung gelingt das Experiment: das durch Muskarin zum Stillstand gebrachte Herz kann durch Atropin mit Sicherheit wieder zum Schlagen gebracht werden. Es ist gleichgültig, wie lange das Herz unter der Einwirkung des Muskarins stillgestanden hat; stets läßt sich seine Tätigkeit wieder hervorrufen, wenn überhaupt die Reizbarkeit (für mechanische oder elektrische Reize) erhalten blieb. Oft treten die Herzkontraktionen fast unmittelbar nach der subkutanen Injektion des Atropins ein (SCHMIEDEBERG wollte die direkte Aufträufelung des Atropins auf das Herz vermeiden, um nicht durch das Aufträufeln eine mechanische Reizung des Herzens hervorzurufen); nur wenn der Stillstand sehr lange gedauert, der Frosch vollständig reflexlos geworden, stellen sich die Pulsationen erst nach 5—10 Minuten ein*). Anfangs beschränken sich dieselben auf den Ventrikel; erst später nehmen auch die Vorhöfe an denselben teil, und zuletzt ist die normale Herztätigkeit sowohl der Frequenz als dem Modus nach wiederhergestellt.

Das Veratrin, das nach BEZOLD und HIRT „systolischen Tetanus" der Herzkammer bewirkt, der 10—20 Sekunden anhalten kann (während die Vorhöfe keine derartige tetanische Form aufweisen und in dieser Zeit 2—4 Pulsationen vollführen — s. unten), ist imstande, ähnlich wie ein mechanischer Reiz auf das stillstehende Muskarinherz zu wirken, mit

*) Das Atropin kann, da die Zirkulation aufgehoben, nur durch Diffusion von der Injektionstelle bis zum Herzen gelangen.

dem Unterschiede jedoch, daß — da ein stetig wirkender Reiz gesetzt wird — keine einzelne Zusammenziehung, sondern rhythmische Kontraktionen zu erwarten sind. Tatsächlich stellen sich nach subkutaner Injektion von ca. 1 mg Veratrin rhythmische Pulsationen des Ventrikels ein, wie nach regelmäßig aufeinander folgenden, einzelnen, mechanischen Reizen.

SCHMIEDEBERG hat des weiteren die Einwirkung des Muskarins auf das Warmblüterherz (von Hunden, Katzen und Kaninchen) untersucht. Bekanntlich ist der normale Vagustonus bei verschiedenen Tierarten sehr verschieden ausgeprägt. Nach v. BEZOLD hält beim Menschen der Vagustonus die Zahl der Herzschläge auf $^1/_2$ und weniger (72—80 pro 1 Min.) der Zahl, die bei Vaguslähmung beobachtet wird (140—180 pro 1 Min.). Beim Hunde hält der Tonus des Vagus in normalen Fällen die Pulsfrequenz auf $^1/_3$—$^1/_4$ des Wertes bei gelähmten Vagis. Beim Kaninchen ist dagegen der Vagustonus für gewöhnlich so schwach, daß er nur $^4/_5$—$^2/_3$ (bezogen auf die Pulsfrequenz bei gelähmten Vagis) beträgt. Nach BIDDER und KEUCHEL soll der Vagustonus der Katzen nicht größer sein als der der Kaninchen. — An den Säugetieren bewirkt das Muskarin wie beim Frosch eine bedeutende Herabsetzung der Pulsfrequenz (Dosis 1 bis mehrere Milligramme subkutan), am Hunde wurde jedoch bei kleinen Dosen (1—5 mg) öfters eine Pulsbeschleunigung beobachtet. (Ein Hund von 3 kg z. B., dessen Pulsfrequenz auf 11 mg Muskarin von 100 auf 10 zurückging, hatte auf 1 mg Muskarin eine Steigerung der Pulsfrequenz von 100 auf 120—150 gezeigt.) Auf vorherige Injektion von Atropin ($^1/_2$—1 mg) bleiben selbst große Gaben von Muskarin (bei Katzen 15—20 mg) scheinbar ohne jede Wirkung auf das Herz, während umgekehrt eine durch das Muskarin erzeugte Herabsetzung der Pulsfrequenz durch die angeführten Gaben von Atropin rasch aufgehoben werden kann. Vagusdurchschneidung bleibt ohne jeden Einfluß auf die Folgen der Muskarinwirkung.

Der Blutdruck wird durch das Muskarin zu außerordentlich starkem Sinken gebracht (durch 2 mg Muskarin intravenös bei kleiner Katze um 85 Proz. vermindert, bei größerer Katze um 64 Proz.). Auf dem niedrigen Stand verweilt der Druck nur kurze Zeit; er steigt vielmehr (indem das in die Vena jugularis eingespritzte Muskarin im Kreislauf stark verdünnt wird) rascher oder langsamer wieder an, falls es nicht zu völligem Herzstillstand (der aber immer durch Atropin zu beseitigen ist) kommt. Durch Atropininjektion (1 mg und mehr intravenös) wird der gesunkene Blutdruck sofort gehoben und erreicht meist — wie nach Vagusdurchschneidung — eine etwas über das Normale hinausgehende Höhe. Dies beweist, daß die Blutdrucksenkung durch das Muskarin vor allem eine Wirkung der Vagusreizung ist, und zwar, da Durchschneidung der Vagusstämme an dem Effekt der Muskarininjektion durchaus nichts ändert, einer Reizung der intrakardialen Vagusendigungen. SCHMIEDEBERG läßt aber die Frage offen, ob nicht neben der Vagusreizung auch noch eine Gefäßerweiterung an der Blutdrucksenkung beteiligt ist, da er die Ohrgefäße von Kaninchen bei der Muskarinvergiftung stets außerordentlich stark injiziert fand, so stark, wie dies sonst nur nach Sympathikusdurchschneidung zu sehen ist. Von wesentlicher Bedeutung kann aber die Gefäßerweiterung nicht sein, da, wie bemerkt, durch Atropin der Blutdruck prompt gesteigert wird. Das Charakteristische ist also beim Warmblüter- wie beim Kaltblüterherzen die Reizung der intrakardialen Vagusendigungen.

Die so überaus interessanten Wirkungen des Muskarins auf das Herz, bezw. die Beziehungen zwischen Muskarin und Atropin sind seit den grundlegenden Beobachtungen von SCHMIEDEBERG und KOPPE Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen.

BÖHM*) konnte die Befunde von SCHMIEDEBERG und KOPPE vollinhaltlich bestätigen.

LUCIANI[61]) fand, daß das Muskarin ein mit der zweiten STANNIUSschen Ligatur versehenes Herz zum Stillstand bringt, daß kleinere Mengen die Pulse in den von ihm beschriebenen „Gruppen“ schwächer und langsamer machen, daß aber minimale Dosen die Pulse eher etwas beschleunigen und vergrößern.

HARNACK[794, 819]) fand, daß nach sehr kleinen Dosen in vielen Fällen bei vollständiger diastolischer Stellung des Herzens die Zahl der jetzt sehr kleinen Pulse kaum vermindert ist.

PREVOST und MONNIER[801]) bestätigten die Beobachtungen von SCHMIEDEBERG. Sie fanden, daß Atropin und Physostigmin das muskarinisierte Herz wieder zum Schlagen bringen können.

ALISON[802]) fand, daß der Muskarinstillstand selbst durch geringfügige Reize aufgehoben werden kann sowie durch verschiedene chemische Agentien, von denen Atropin am allerwirksamsten ist. Er beobachtete nach Muskarinvergiftung zunächst eine Beschleunigung der Herzschläge, die bald in Verlangsamung überging.

BOWDITCH[50]) gibt an, daß durch Muskarin die Reizbarkeit der Herzspitze nicht herabgesetzt, daß aber die Stärke der Kontraktionen (bei elektrischer Reizung) vermindert werde.

SCHIFF[803]) beobachtete bei minimalen Mengen des Giftes erst eine Beschleunigung, dann eine Verlangsamung des Herzens.

SEETH JORDAN[804]) fand, daß bei Winterfröschen und auch, wenn der Herzmuskel irgendwie abgeschwächt erscheint, die Muskarinwirkung schwierig zu erzeugen ist. Die Vorhöfe hören früher auf, zu schlagen als die Kammer, und fangen nach Atropin später an, sich wieder zusammenzuziehen. Während des Stillstandes konnte Reizung des Vagusstammes in einigen Fällen Pulse erzeugen.

Nach PETRI[805]) soll wiederholte Applikation von Muskarin den Herzstillstand beseitigen. SCHMIEDEBERG[806]) zeigte jedoch später, daß das von PETRI gebrauchte Muskarin eine atropinartige Base enthielt.

GASKELL[807]) fand an der gereizten Herzspitze, daß das Muskarin die Höhen der Kurven vermindert und dieselben spitziger macht. Der folgende Stillstand konnte durch Ausspülung mit Kochsalzlösung nur unvollkommen aufgehoben werden. Muskarin soll auch die Dehnbarkeit des Herzmuskels vermehren.

WILLIAMS[778]) beschreibt Verlangsamung und diastolischen Charakter des Herzschlages, Zunahme des Pulsvolumens und dadurch — bei nicht zu stark verlangsamtem Herzschlage — Steigerung des mittleren Druckes.

SOKOLOFF[808]) beobachtete (wie SCHMIEDEBERG), daß die Vorhöfe früher als die Kammer zu schlagen aufhören.

Nach LÖWIT[253]) soll der Muskarinstillstand gelegentlich nur kurze Dauer haben, und, wenn das Herz wieder angefangen hat zu schlagen, soll neue Vergiftung keinen Einfluß ausüben. LÖWIT hat es offenbar mit demselben, eine atropinartige Base enthaltenden Muskarin zu tun gehabt, wie PETRI (s. oben).

---

*) BÖHM, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871.

Klug[811]) gibt an, daß das Muskarin sowohl die Zahl wie die Stärke der Pulse vermindere.

Ringer[812]) fand (in Übereinstimmung mit Schmiedeberg), daß das Muskarin stärker auf die Vorhöfe als auf den Ventrikel wirke.

Gaskell[191]) untersuchte die Wirkungen des Muskarins, indem er es (mittels seiner Suspensionsmethode — s. „Allgemeinen Teil", S. 676) erstens nur auf die Vorhöfe und den Sinus applizierte, während der Ventrikel vom Gifte verschont blieb, und zweitens es umgekehrt nur am Ventrikel wirken ließ. Im ersteren Falle wurden die Vorhöfe geschwächt, und der Rhythmus des ganzen Herzens durch Herabsetzung der Zahl der Impulse vom Sinus her verlangsamt. Im zweiten Falle fand er, daß das Muskarin den Ventrikelschlag nach einiger Zeit abschwächt, nicht aber verlangsamt, und daß es in gewissen Fällen den den absteigenden Impulsen entgegenstehenden Widerstand so vermehrt, daß nur jeder zweite oder dritte Impuls den Ventrikel erreicht.

Später gibt Gaskell[813]) an, daß Muskarin die Funktionsfähigkeit des Herzens in allen Richtungen herabsetze — Stärke, Rhythmus, Leitfähigkeit, Tonizität — während die Hemmungs- und Beschleunigungswirkung des Vagus wenigstens für lange Zeit erhalten bleibe(!). Auch an ausgeschnittenen Stücken des Schildkrötenherzens konnte Gaskell die funktionsherabsetzende Wirkung des Muskarins konstatieren.

Kobert[814]) schnitt ein Froschherz in kleine Stücke und fand, daß Muskarin nur an denjenigen Stücken wirke, die Ganglienzellen enthalten. Er bestätigt den Befund von Williams, daß im ersten Stadium der Muskarinwirkung die Leistungsfähigkeit des Herzens vermehrt werde.

Durdufi[779]) beobachtete, daß durch das Muskarin gelegentlich allein die Elastizität des Herzens beeinträchtigt werde, ohne daß die Stärke und Zahl der Kontraktionen vermindert werde, und erklärt dadurch die eben erwähnte erhöhte Leistungsfähigkeit. Im allgemeinen wird aber nach ihm die Maximalleistung des Herzens herabgesetzt.

Die vorstehende Zusammenstellung der Literatur (nach Cushny) beweist, daß über das Wesen der Muskarinwirkung vollkommen widersprechende Ansichten bestehen. Am meisten weicht von der ursprünglichen Schmiedebergschen Anschauung Gaskell ab, der das Muskarin nicht auf die Hemmungsapparate, sondern auf den Herzmuskel wirken läßt, dessen sämtliche Funktionen (nach dem Standpunkt der modernen Herzlehre) es beeinträchtige*).

Cushny hat im Schmiedebergschen Institut erneute Versuche über die Herzwirkung des Muskarins angestellt[815]). Das Herz wurde bloßgelegt, und Ventrikel, Vorhöfe, Sinus venosus und Hohlvenenende der Beobachtung zugänglich gemacht. Das Muskarin (Bruchteile eines mg) wurde in den Rückenlymphsack eingespritzt. In einzelnen Fällen war keine Wirkung zu beobachten (insbesondere bei Sommerfröschen); es waren dies Tiere, bei denen auch Vagusreizung keinen Herzstillstand herbeizuführen vermochte. Im allgemeinen fängt alsbald das Herz an, langsamer zu schlagen, und der sich stark füllende Ventrikel kann sich nicht mehr vollständig entleeren. In manchen Versuchen war der Zustand der Vorhöfe besonders auffällig, indem deren Kontraktionen schnell an Umfang abnahmen, und sie bald, mit Blut prall gefüllt, zur Ruhe kamen, während der Sinus und die Kammer weiter fortschlugen. Der Sinus

---

*) Vgl. auch Gaskell, The contraction of cardiac muscle — in Schäfers „Textbook of Physiology", Vol. 2, p. 222.

venosus und der Bulbus arteriosus schienen in diesen Versuchen viel später beeinflußt zu werden als der Ventrikel und die Vorhöfe. Das Herz kontrahierte sich allmählich langsamer und schwächer, bis endlich das ganze Herz in Diastole stillstand. Das Herz verharrt in dem Stillstand, solange man es vor äußeren Reizen schützt. Nach 2—3 Stunden kann (bei passend gewählter Dose) das Herz wieder zu pulsieren anfangen. Auf einen elektrischen Einzelreiz antwortet das Herz jedesmal mit einer Einzelkontraktion, gleichgültig, ob die Elektroden am Ventrikel, am Vorhofe oder am Sinus angesetzt wurden. Bei rhythmisch unterbrochenen (schwachen) Strömen schlug das Herz langsam und regelmäßig. Durch den konstanten Strom wurden, außer bei der Schließung und Öffnung, keine Pulse erzeugt.

Cushny hat des weiteren Versuche am Williamsschen Apparat angestellt. Diese Versuche zeigen, daß die Herztätigkeit durch das Muskarin in drei verschiedenen Richtungen beeinflußt wird: es wird die Zahl der Pulse herabgesetzt, das Pulsvolumen vermindert, und dabei die Exkursion nach der Systole verkleinert und nach der Diastole vergrößert. Das ist so zu deuten, daß der Ventrikelmuskel sich bei der Systole schwächer zusammenzieht und bei der Diastole stärker ausdehnt; zugleich empfängt der Ventrikel weniger zahlreiche Impulse zur Kontraktion. Diese Wirkungen sind nicht an allen Herzen, ja selbst an demselben Herzen nicht in allen Stadien der Vergiftung gleich ausgeprägt. Manchmal behalten die Pulse in bezug auf Systole und Diastole fast ihre normale Beschaffenheit, während ihre Zahl stark vermindert ist; umgekehrt kann die Zahl fast noch normal sein, wenn die Pulse bereits die beschriebenen Veränderungen in hohem Maße aufweisen. Auch das Verhältnis zwischen dem Grad der systolischen Zusammenziehung und der Größe der diastolischen Ausdehnung kann sich verschieden gestalten: bald sind beide stark ausgesprochen, bald die Diastole groß, die Systole klein, bald umgekehrt. Im allgemeinen war am Anfange der Vergiftung die Frequenzabnahme auffälliger als die Veränderung der Pulse, während bei wiederholter Zufuhr des Giftes umgekehrt der Puls kaum mehr das Quecksilber bewegen konnte, obschon die Frequenz wenig vermindert war.

Cushny hat auch Versuche nach der Gaskellschen Methode angestellt, bei der eine Schraubenklemme zwischen Kammer und Vorhöfen (bezw. zwischen Vorhof und Hohlvenensinus) angelegt wird (ohne Aufhebung der funktionellen Kontinuität beider Herzteile), sodaß die Bewegungen der verschiedenen Herzteile gesondert registriert werden können. (Die Bewegungen wurden mittelst feiner Fäden auf leichte Schreibhebel übertragen.) Wenn das Herz in Blut, dem einige Tropfen Muskarinlösung zugefügt waren, eingetaucht wurde, so begann alsbald das Herz sowohl langsamer als schwächer zu schlagen; gewöhnlich war aber die Abschwächung der Kontraktionstärke deutlicher ausgeprägt als die Verlangsamung der Pulse. Die Vorhöfe waren in vielen Versuchen stärker angegriffen als der Ventrikel, in einzelnen Fällen aber war der Umfang der Vorhof- und der Ventrikelkontraktionen gleich stark herabgesetzt. Manchmal kam es vor, daß die Schläge so schwach wurden, daß sie fast nicht mehr sichtbar waren; doch hörte das Herz auch nach längerer Zeit nicht ganz auf, zu schlagen. Diese Kontraktionen hängen aber wohl von der durch die eingezogenen Fäden verursachten Reizung des Muskels ab, da sowohl bei intakten Herzen als auch bei den Versuchen mit dem Williamsschen Apparat Herstillstand stets erzeugt werden konnte, wenn überhaupt eine Wirkung eintrat.

Wenn Atropin auf das vergiftete Herz gebracht wurde, so kehrte es allmählich zur Norm zurück, indem Stärke und Zahl der Pulsationen gleichzeitig zunahmen. In Fällen, in denen das Herz zu vollkommenem Stillstand gebracht worden war, fingen die Vorhöfe früher als der Ventrikel an, zu schlagen, und erst, wenn die Kontraktionen jener eine gewisse Stärke erreicht hatten, setzte sich dieser in Bewegung.

Wurde der Ventrikel allein der Giftlösung ausgesetzt, während die Vorhöfe sich oberhalb der Klemme und außerhalb der Lösung befanden, so fing der Ventrikel gleich an, schwächer zu schlagen, ohne daß seine Pulszahl vermindert wurde, während die Vorhöfe ihre Schläge in normalem Rhythmus und Stärke fortsetzten. Wenn nun Atropin auf den Ventrikel appliziert wurde, so erholte sich der letztere bald wieder. Sodann wurde Muskarin durch Aufträufeln auf die Vorhöfe gebracht. Gleich darauf fingen die Vorhöfe an, schwächer und langsamer zu schlagen, während die Größe der Kammerkontraktionen intakt blieb, die Zahl dagegen sich nach der der Vorhofpulse richtete. Diese Verlangsamung der Kontraktionen des Ventrikels fand also statt, trotzdem der letztere unter dem Einfluß des Atropins stand.

Wurde Muskarin nur auf die Vorhöfe gebracht, so zeigte sich bei diesen Abnahme der Zahl und des Umfanges der Kontraktionen, während die des Ventrikels in ihrer Stärke unbeeinflußt blieben; die Zahl der Ventrikelkontraktionen war entsprechend der der Vorhofkontraktionen vermindert. Wurde Atropin auf die Vorhöfe gebracht, so schlugen dieselben alsbald normal rasch und kräftig. Wenn nun, während die Vorhöfe unter dem Einfluß des Atropins standen, Muskarin auf den atropinfreien Ventrikel gebracht wurde, so verminderte sich die Stärke der Kontraktionen des letzteren, während die Zahl derselben vollkommen unbeeinflußt blieb.

Die Reizbarkeit des Herzmuskels (Anspruchsfähigkeit für elektrische Reize) blieb bei der Muskarinvergiftung unverändert. Die Vorhöfe standen nie früher still als der Ventrikel.

Reizung der Vagusfasern in der Schädelhöhle erzielte den normalen Effekt, solange das Herz überhaupt schlug. Es schien Cushny, als ob bei Muskarinvergiftung das Herz leichter durch Vagusreizung zum Stillstand zu bringen sei als im normalen Zustande.

Reizung des Nervus accelerans bewirkte Beschleunigung des Herzschlages und eine vollständigere Zusammenziehung des Herzmuskels, solange das mit Muskarin vergiftete Herz noch schlug. Die Acceleransreizung kann sogar den bereits eingetretenen Herzstillstand für einige Sekunden wieder aufheben, sodaß deutliche Pulsationen erscheinen, die dann gleich wieder aufhören.

Die Untersuchungen von Cushny ergeben, daß sowohl die grundlegenden Beobachtungen von Schmiedeberg und Koppe über die Reizung der intrakardialen Vagusendigungen wie die Angaben von Gaskell über die Beeinflussung des Herzmuskels durch das Muskarin zu Recht bestehen. Nach Cushny beeinflußt das Muskarin das Herz „auf vier verschiedene Weisen. Es bewirkt Abnahme der Tonizität oder Zunahme der Ausdehnbarkeit des Muskels, Verminderung der Pulszahl, Abschwächung der Kontraktionsgröße und Herabsetzung der Fähigkeit, Impulse von den oberen Herzteilen zum Ventrikel herabzuleiten. Eine oder mehrere dieser Erscheinungen können ausbleiben, besonders wenn minimale Dosen angewandt werden“. Cushny will allerdings — in Übereinstimmung mit Schmiedeberg — alle die aufgeführten Wirkungen auf eine Erregung des Hemmungsapparates im Herzen zurück-

führen und stützt sich hierbei auf die von GASKELL, HEIDENHAIN und anderen gemachte Beobachtung, daß durch Vagusreizung nicht nur eine Verlangsamung, sondern auch eine Abschwächung der Kontraktionen (insbesondere am Vorhof — vgl. „Allg. Teil", S. 722) herbeigeführt wird. Jedoch sprechen die Beobachtungen von CUSHNY selbst sowie die oben angeführten von GASKELL doch sehr dafür, daß das Muskarin auch eine direkte, den Herzmuskel schwächende Wirkung besitzt. Daß die Abschwächung der Kontraktionen wie die Verlangsamung derselben durch Atropin behoben wird, spricht nicht gegen diese Auffassung, da in neuerer Zeit immer mehr Stimmen sich dafür aussprechen, daß das Atropin außer seiner die Vagusendigungen lähmenden Wirkung auch eine erregende Wirkung auf den Herzmuskel besitze (s. unten bei Atropin).

KREHL und ROMBERG haben in ihrer bekannten Arbeit „Über die Bedeutung des Herzmuskels und der Herzganglien für die Herztätigkeit des Säugetiers" *) die Einwirkung des Muskarins und Atropins auf ganglienlose Herzabschnitte (d. h. auf den abgeschnürten Ventrikel) geprüft.

Versuchsbeispiele. 1. Kleines Kaninchen; Abschnürung der Vorhöfe in der Atrioventrikularfurche; Umschnürung der Arterien. Rechter Vagus wirksam auf Vorhöfe, unwirksam auf Ventrikel. 0,001 Muskarin (rein!) in die Vena jugularis injiziert: diastolischer Stillstand der Ventrikel, starke Verlangsamung der Vorhöfe. 0,0004 Atropinum sulfuricum intravenös: Ventrikel schlagen wieder, Vorhöfe beschleunigt. Vagus unwirksam auf Vorhöfe und Ventrikel. — 2. Kleines Kaninchen; Abschnürung des Ganglienfeldes vom rechten Vorhof, des linken Vorhofs in der Atrioventrikularfurche von den Ventrikeln; Umschnürung der Arterien. Rechter Vagus unwirksam auf den Ventrikel und rechten Vorhof, wirksam auf linken Vorhof. 0,002 Muskarin intravenös: Herzschlag verlangsamt von 140 auf 60. Injektion von 0,0025 Atropin: Beschleunigung von 60 auf 100. Vagus unwirksam auf Vorhöfe und Ventrikel.

Die Versuche ergeben: „Muskarin und Atropin wirken in typischer Weise auch auf die dem Einfluß der Ganglien entzogenen Herzabschnitte." An den Vorhöfen und an den von den Ganglien getrennten Ventrikeln erzeugten kleine, intravenös gegebene Muskarindosen eine annähernd gleiche, beträchtliche Verlangsamung. Die Verlangsamung wurde durch Atropin prompt beseitigt.

Aus den Versuchen geht nach KREHL und ROMBERG hervor, daß die Angriffspunkte der beiden Gifte nicht die Herzganglien (Hemmungsganglien SCHMIEDEBERGS — s. das Schema, S. 1040) sein können. „Am wahrscheinlichsten wirken wohl beide Gifte auf Endapparate des Vagus, deren Natur wir vorläufig dahingestellt lassen. Wir werden in der Entscheidung, ob es sich um nervöse oder muskulöse Elemente handelt, um so vorsichtiger sein, als HIS gezeigt hat, daß Muskarin und Atropin auf das ganglien- und nervenfreie Herz des Hühnerembryos in anderer Weise wirken als auf das erwachsene Herz."

Atropin. „Das Atropin**) lähmt am Herzen in kleineren Gaben nur jene Vorrichtungen, die bei Reizung des peripheren Vagusstumpfes und

---

*) Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 30, S. 49.
**) SCHMIEDEBERG, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 128.

bei Fröschen auch des Herzvenensinus einen diastolischen Stillstand oder wenigstens eine Pulsverlangsamung mit Verstärkung der diastolischen Stellung des Herzens herbeiführen. Es gelingt dann durch kein Mittel, weder durch Reizungen noch durch das Muskarin, auch nur die geringste Andeutung der Herzhemmungswirkung zu erzielen. Dabei verhält sich das Herz im übrigen wie ein normales. Nach den Untersuchungen von Harnack und Hafemann[608]) werden die Hemmungsvorrichtungen sicher gelähmt, wenn das Froschherz von einer Blutflüssigkeit durchströmt wird, welche $^1/_{50}$ mg Atropin auf 50 ccm enthält. Mengen von 2—5 mg wirken noch nicht deutlich auf den Herzmuskel; nur zuweilen macht sich eine geringe Abschwächung bemerkbar. Erst 10—20 mg auf 500 ccm Flüssigkeit führen allmählich, nach vorausgegangener schwacher Erregung, zur Lähmung des Herzens, die nach noch größeren Gaben rasch eintritt. Für die anfängliche Erregung spricht unter anderem die Tatsache, daß das Atropin an einem Herzen sei es auch nur schwache Pulsationen hervorruft, welches vorher durch muskellähmende Gaben von Kupfer eben zum Stillstand gebracht war.

„Befinden sich die Hemmungsvorrichtungen beständig unter dem Einfluß einer vom Zentralnervensystem in der Bahn des Vagus fortgeleiteten Erregung, wie es unter gewöhnlichen Verhältnissen in hohem Grade bei Menschen und Hunden, in geringerem bei Katzen der Fall ist, so steigt die Pulsfrequenz bei der Atropinvergiftung infolge des Fortfalls dieses kontinuierlichen Vagustonus, und der Blutdruck geht in die Höhe. Beim Menschen und beim Hunde können die Pulszahlen den doppelten Betrag der normalen übersteigen. Am Kaninchen macht sich diese Erscheinung nur in geringem Grade und an Fröschen in der Regel gar nicht bemerkbar“.

v. Bezold[817]) hat zuerst für Säugetiere nachgewiesen, daß die peripherische Reizung des durchschnittenen Halsvagus keinen Effekt auf die Herzbewegung mehr hat, wenn man das Tier vorher mit einer kleinen Gabe von Atropin vergiftet hat. Schmiedeberg[799]) hat dann diese Tatsache auch für den Frosch nachgewiesen. Nach Böhm[796]) ist gerade das Froschherz zum Nachweis dieser Tatsache geeignet. Während vor der Vergiftung das Herz (gesunder, kräftiger Tiere) sowohl auf Vagusreizung wie auf Sinusreizung sofort stillsteht, sind nach der Vergiftung mit Atropin beide Arten der Reizung vollständig wirkungslos geworden; das Herz setzt seine rhythmischen Kontraktionen ununterbrochen fort, ja die Reizung des Vagus hat jetzt zuweilen sogar eine Zunahme der Frequenz der Herzschläge zur Folge. Das Atropin äußert, wie oben bemerkt, außer der lähmenden Wirkung auf die Vagusendigungen im Herzen auch eine — vorübergehende — erregende Wirkung auf das Herz (was allerdings von einzelnen Pharmakologen, wie Kobert und Harnack, als nicht genügend erwiesen betrachtet wird). Diese Anschauung stützt sich auf folgende Versuche: Wenn ein in situ befindliches Froschherz durch Applikation einer lähmenden Substanz zum Stillstand gebracht worden, so ruft, solange nicht die Erregbarkeit des Herzens völlig vernichtet ist, Atropin-Aufträufelung auf das Herz wieder für kurze Zeit Kontraktionen hervor. Solche Versuche stellten an Böhm[875]) mit Atropin — Akonitin, Roszbach und Papilsky[821]) mit Atropin — Blausäure, Pantelejeff[649]) mit Atropin — Chinin, Ringer[812]) mit Atropin — Fliegenschwamm- und Jaborandiextrakt, Grasset und Amblard[822]) mit Atropin — Emetin, Luchsinger[810]) mit Atropin — Kupfer- und Zinksalzen, Apomorphin etc.

Nach S. RINGER, GASKELL u. a. soll das Atropin den Herzmuske erregen, während Muskarin ihn lähme (s. oben bei Muskarin). HARNACK[819]) führt dagegen aus: „Wenn man sieht, wie der Stillstand durch Muskarin stundenlang dauert, und wie das Herz durch eine minimale Atropindosis nicht nur wieder in Tätigkeit versetzt wird, sondern ohne jede weitere Störung in durchaus normaler Weise fortschlägt, als ob seine Funktion nie gehemmt worden wäre, dann erscheint die Annahme, daß die erste Substanz lähmend, die zweite erregend gewirkt habe, als höchst unwahrscheinlich. Jedenfalls besitzen wir kein anderes Beispiel dafür, daß die lähmende Wirkung einer Substanz durch die erregende einer anderen so vollständig beseitigt wird, daß die Funktion sofort wieder eine normale wird und auch bleibt. Zudem läßt sich von jenen kleinen Atropindosen überhaupt keine andere Wirkung nachweisen, als die Aufhebung des hemmenden Einflusses der Vagusfasern auf das Herz. Die Aufhebung des Muskarinstillstandes durch das Physostigmin, welches doch sehr energisch auf das Herz einwirkt, ist eine weit weniger vollständige, d. h. die Herztätigkeit wird dadurch niemals eine so völlig normale. wie durch die Anwendung jener minimalen Atropindosis, welche einen erregenden Einfluß auf das Herz nicht ausübt."

LANGENDORFF hat exzitierende Wirkungen des Atropins auf das Herz des Frosches beschrieben. Er wies 1884 nach[71]), daß die nach BERNSTEIN abgeklemmte Herzspitze unter dem Einfluß des Atropins zu schlagen beginnt, sowie daß die aus einem atropinisierten Frosch ausgeschnittene Herzspitze eine Anzahl (7 – 8) Pulse spontan ausführt, während normalerweise die isolierte Herzspitze bekanntlich stillsteht. Später (1886) hat er neue, in derselben Richtung zu deutende Versuche mitgeteilt[823]): er hat an frisch gefangenen Herbsteskulenten (kuraresiert oder nicht) die Herzspitze abgeklemmt, dann 0,2—0,3 mg Atropin intramuskulär am Oberschenkel eingespritzt und in einigen Fällen schon nach wenigen Minuten lebhafte, lange andauernde Spitzenpulse spontan eintreten sehen; kamen sie nicht spontan, so konnte mechanische Reizung solche Pulsserien hervorrufen; ohne Atropin trat dabei nur eine Pulsation auf. Das Atropin erhöht also unter Umständen die Reizbarkeit des Herzmuskels und scheint sogar auf denselben reizend wirken zu können.

LANGENDORFF hat dann weiter an dem nach seiner Methode isolierten Säugetierherzen gezeigt, daß man mittels Atropin den durch Muskarin hervorgerufenen Herzstillstand auch am Säugetierherzen beseitigen kann[74]); er hat mit diesem Versuch die Verwendbarkeit seines Verfahrens auch für pharmakologische Zwecke demonstrieren wollen. Die eminente Wichtigkeit der Methode für die Pharmakodynamik ist auch alsbald anerkannt worden.

HEDBOM[624]) hat zuerst nach LANGENDORFF Versuche mit Atropin am isolierten Warmblüterherzen gemacht. Er findet, daß Atropin, in mäßigen Gaben (1 : 100 000 bis 1 : 40 000) dem zirkulierenden Blut hinzugefügt, auf das isolierte Herz von Katzen und Kaninchen keinen hervorragenden Einfluß ausübt. In etwas stärkerer Konzentration direkt in die Koronargefäße eingespritzt, steigert es die Zirkulationsgeschwindigkeit in diesen Gefäßen in hohem Maße und erhöht die Amplituden der Herzschläge, zuweilen auch etwas die Pulszahl. Die verstärkte Herztätigkeit, insbesondere die Steigerung der Amplituden kann wohl durch die Beschleunigung der Koronarzirkulation an sich bedingt sein; doch ist es HEDBOM sehr wahrscheinlich, daß jene Wirkung des Atropins zum Teil

auch auf einer direkten Reizung des motorischen Apparates des Herzens beruht.

Nikotin. SCHMIEDEBERG und TRUHART[824]) haben gefunden, daß, wenn man einem Frosch $^1/_{10}$—$^1/_6$ mg Nikotin einverleibt, man einen diastolischen Herzstillstand von 1—$1^1/_2$ Minuten Dauer erzielen kann, dem eine Verlangsamung der Herzschläge vorauszugehen pflegt. Dieser Stillstand geht dann im weiteren Verlaufe in eine regelmäßige, wenn auch bedeutend geschwächte Herztätigkeit über, die größere Dosen schon von vornherein hervorrufen*). Da in diesem zweiten Stadium der Nikotinwirkung Reizung des bloßgelegten Nervus vagus keinen Herzstillstand mehr zur Folge hat, so ist anzunehmen, daß das Nikotin nach einer kurzdauernden Reizung der Hemmungsorgane, die nur bei minimalen Dosen scharf hervortritt, die Erregbarkeit des Hemmungsapparates im Herzen vom Vagus aus fast vollständig aufhebt und sich, während es im ersten Stadium dem Muskarin analog wirkt, im zweiten dem Atropin ähnlich verhält. Jedoch erweist sich letztere Annahme durchaus nicht als vollkommen richtig. Während es nämlich am Atropinherzen weiterhin nicht möglich ist, sei es durch Sinusreizung oder durch Muskarinvergiftung, einen Herzstillstand hervorzurufen, gelingt dies beides an einem Herzen, das vorher mit Nikotin vergiftet war. SCHMIEDEBERG und TRUHART schließen daraus, daß die Angriffspunkte der Wirkung des Atropins und des Nikotins unmöglich die gleichen sein können, und nehmen an, daß, während das Atropin dieselben Organe lähme, die Muskarin reize (die „Hemmungszentra"), das Nikotin seine lähmende Wirkung nur auf ein zwischen dem Stamm des Vagus und den eigentlichen hemmenden Nervenzentren gelegenes, hypothetisches Verbindungstück erstrecke. (Vgl. die einleitenden Betrachtungen zu diesem Abschnitt.)

Eine weitere interessante Wirkung des Nikotins besteht darin, daß, wenn man den Vagus eines nikotinisierten Frosches einer etwa 15—20 Sekunden dauernden elektrischen Reizung aussetzt, in der nächsten halben Minute eine deutliche Beschleunigung der Herzschläge erfolgt. Diese Beschleunigung beträgt nach TRUHART 4—20 Schläge in der Minute, und es dauert immer 2—3 Minuten, bis das Herz zu seiner früheren Schlagzahl zurückkehrt. Die Wirkung tritt erst nach einer längeren Latenz ein und verschwindet langsam erst einige Zeit nach Aufhören der Reizung. Die Steigerung der Pulsfrequenz durch Reizung des Vagusstammes wird von SCHMIEDEBERG und TRUHART durch Reizung der beim Frosch im Vagusstamm verlaufenden Nervi accelerantes erklärt (s. oben S. 1042).

TRUHART hat auch Versuche mit Nikotin an Warmblütern ausgeführt. Er findet bei diesen Beschleunigung der Herzaktion. Dieselbe ist in erster Linie von einer Lähmung des Endapparates des Nervus vagus bedingt; denn Reizung des Vagusstammes (selbst mit den stärksten Strömen) bleibt nach intravenöser Injektion von 5—10 mg Nikotin ohne jede Wirkung auf das Herz. Wenn die Nervi vagi vor der Nikotinapplikation durchschnitten sind, so erfährt die durch die Vagusdurchschneidung gesteigerte Pulsfrequenz durch die Nikotininjektion noch eine weitere Steigerung durch Reizung der Nervi accelerantes des Herzens.

Blutdruckversuche mit Nikotin am Warmblüter hat TRAUBE[740]) angestellt. Er spritzte kuraresierten Hunden $^1/_{24}$—$^1/_3$ Tropfen Nikotin, in

*) Vgl. BÖHM, Studien über Herzgifte, Würzburg, 1871, S. 14.

1—3 ccm H_2O gelöst, in die Vena jugularis ein. Der Erfolg war zunächst ein rasches Absinken des Druckes unter starker Pulsverlangsamung: Erregung des Herzhemmungsapparates. Diesem Stadium, das in $^1/_4$ Minute vorüberging, folgte ein zweites (von $^1/_2$—$1^1/_2$ Minute Dauer), in welchem der Druck bis zum 2—$2^1/_2$fachen seiner ursprünglichen Höhe stieg. Gleichzeitig nahm auch die Pulsfrequenz zu; ihr Maximum fiel auf das Ende dieses Stadiums oder auch in das nächste Stadium, in welchem der Blutdruck allmählich bis unter die Norm absank.

Basch und Oser[825]) sahen nach vorübergehender Pulsverlangsamung und Drucksenkung (Vagusreizug) starke und anhaltende Reizung des vasomotorischen Zentrums. Darauf stellten sich Lähmungserscheinungen ein: starke Blutdrucksenkung, die hauptsächlich von der Lähmung des vasokonstriktorischen Zentrums, z. T. aber auch von einer Schädigung des Herzens abhängig sei.

Die Pulsverlangsamung unmittelbar nach Nikotininjektion beruht nach Wertheimer und Colas[826]) auf einer Reizung sowohl des Vaguszentrums als auch der intrakardialen Hemmungsapparate. Sie stellten nämlich fest, daß die Pulsverlangsamung durch Durchschneidung der Vagi nicht gehindert werde, dagegen nach Atropinisierung wegfalle.

Auch Winterberg[827]) findet, daß das Nikotin im Anfang seiner Wirkung sowohl die intrakardialen wie die extrakardialen Hemmungsapparate reize. Klemmte er die Hirnarterien ab und injizierte Nikotin, so erfolgte Pulsverlangsamung und Drucksenkung. Gab er nun die Hirngefäße frei, sodaß das Nikotin zu dem Vaguszentrum in der Medulla oblongata gelangen konnte, so trat eine erneute Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung ein.

Eine ähnliche Doppelwirkung wie auf den Herzhemmungsmechanismus entfaltet nach Wertheimer und Colas sowie Winterberg das Nikotin auch auf die vasomotorischen Apparate. Diese werden durch das Nikotin sowohl in ihrem Zentrum in der Medulla oblongata wie in ihren peripheren Anteilen gereizt. Das erwiesen Wertheimer und Colas, indem sie zeigten, daß auch nach völliger Zerstörung des Rückenmarks Nikotininjektion eine Blutdrucksteigerung von 12 mm Hg hervorrufen kann. Winterberg erzeugte durch 10 Minuten lange Abklemmung der Hirnarterien völlige Lähmung des vasomotorischen Zentrums: Asphyxie vermochte keine Steigerung des Blutdruckes mehr herbeizuführen. Injizierte er jetzt Nikotin, so erfolgte ausgeprägte Pulsverlangsamung; der Blutdruck ging nach einer vorübergehenden geringen Senkung bei zunächst noch fortdauernder Verlangsamung (später schlug die Verlangsamung durch Vaguslähmung in Beschleunigung um) ganz außerordentlich (bis um 80 mm Hg) in die Höhe. Ursache dieser Drucksteigerung kann nur eine Erregung der peripheren Apparate (periphere Ganglien oder vasokonstriktorische Nervenendigungen) sein.

Beyer[828]) hat die Wirkung des Nikotins auf das isolierte Katzenherz (nach der Methode von Martin und Applegarth*)) studiert. Beyer beobachtete zunächst eine Verlangsamung des Herzschlages durch Nikotin (1|:25000 Blutmischung), die von ihm (in Übereinstimmung mit den anderen Autoren) auf eine Reizung der intrakardialen Vagusenden zurückgeführt wird. Der Verlangsamung folgt regelmäßig eine beträchtliche Beschleunigung und zugleich Verstärkung der Kontraktionen. Beyer ist geneigt,

*) Martin u. Applegarth, On the temperature limits of the vitality of the mammalian heart. Studies from the Biolog. Labor. of the John Hopkins University, Vol. 4, p. 275.

diese Erscheinung auf eine Reizung der Endigungen der augmentatorischen Nerven im Herzen zu beziehen. An der isolierten Herzspitze des Hundes fand BEYER auf Nikotin (1:3000 Blut) — ohne eine vorhergehende Verlangsamung — eine außerordentliche Beschleunigung der Herzschläge und Zunahme der Kontraktionshöhen. Die Zirkulation durch die Koronargefäße wird durch Nikotin im Anfang beschleunigt (nach BEYER aber nur durch die vermehrte Tätigkeit des Herzens), später verlangsamt.

Pilokarpin. Das Pilokarpin gehört mit dem Nikotin zusammen zu einer pharmakologischen Gruppe. Dementsprechend sind seine Wirkungen auf das Herz, insbesondere auf das Froschherz, denen des Nikotins ganz analoge.

Nach HARNACK und H. MEYER[831]) treten die Erscheinungen am Froschherzen am deutlichsten nach Gaben von etwa $^1/_2$ bis zu einigen Milligrammen Pilokarpin (subkutan) auf. Bald nach der Injektion werden die Herzschläge langsamer und die Diastolen immer andauernder; dann tritt ein Stillstand aller Teile des Herzens in Diastole ein, der etwa $^1/_2$ bis 2 Minuten andauert; bisweilen folgt nach einigen Kontraktionen ein zweiter, ebensolange dauernder Stillstand. Sodann beginnt das Herz wieder zu schlagen; die Kontraktionen werden immer rascher und vollständiger, und nach kurzer Zeit arbeitet das Herz wieder wie ein normales. Reizt man jetzt den isolierten Vagusstamm, so erhält man eine Beschleunigung der Kontraktionen, während die direkte Reizung des Herzsinus sofort einen diastolischen Stillstand herbeiführt. Ebenso kann man das Herz durch Muskarin in dauernden Stillstand versetzen und den letzteren durch Atropin mit Leichtigkeit aufheben. Hat man Atropin bereits vor der Pilokarpininjektion appliziert, so tritt der vorübergehende diastolische Herzstillstand nicht ein; das Herz verhält sich ganz wie ein durch Atropin allein vergiftetes: Sinusreizung und Muskarin bleiben erfolglos.

Das Pilokarpinherz verhält sich nach dem Vorstehenden genau wie das Nikotinherz (vgl. oben S. 1041 und 1055). SCHMIEDEBERG bemerkt allerdings: „In neuester Zeit habe ich zahlreiche Pilokarpinpräparate verschiedener Darstellung und aus verschiedenartigen Jaborandiblättern untersucht und gefunden, daß alle ausnahmslos den Muskarinstillstand des Froschherzens aufheben, ohne daß es sich um eine Verunreinigung mit Jaborin handelt"*).

In späteren Stadien der Pilokarpinwirkung bezw. durch größere Dosen Pilokarpin wird, ähnlich wie bei Nikotin, auch das Herz selbst beeinflußt. Die Kontraktionen werden immer schwächer, das Herz wird blutleer, und schließlich tritt völlige Herzlähmung ein.

In Blutdruckversuchen an Säugetieren lassen sich zwei Stadien der Pilokarpinwirkung unterscheiden, von denen das zweite erst nach größeren Dosen zur Erscheinung kommt.

Unmittelbar nach der Injektion von einigen Milligrammen Atropin in die Vene beobachtet man ein deutliches, wenngleich nicht sehr beträchtliches Absinken des Blutdruckes mit gleichzeitiger Pulsverlangsamung; der Druck hebt sich aber sehr bald wieder auf die Norm, während der Puls meist etwas langsamer bleibt; eine zweite Injektion ruft dann die gleiche Veränderung des Druckes hervor. Vorgängige Durchschneidung beider Vagi ändert am Eintritt dieser Wirkung nichts; dagegen fehlt sie bei Tieren, welche zuvor atropinisiert wurden. Dies beweist,

*) SCHMIEDEBERG, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 141.

daß die Drucksenkung und Pulsverlangsamung durch eine — vorübergehende — Erregung der Vagusendigungen, genau wie beim Frosch, bedingt ist.

Führt man größere Dosen Pilokarpin ein, so tritt das zweite Stadium der Wirkung ein: die Vagi verlieren allmählich ihre Erregbarkeit; der Erfolg der Reizung des Vagusstammes wird immer geringer, während man durch Muskarin mit Leichtigkeit Herzstillstand erzielen kann. Zugleich sinkt der Blutdruck langsam, aber konstant, bei mehr und mehr verlangsamtem Pulse, aber kräftigen Einzelkontraktionen. Erstickt man jetzt das Tier, so tritt keine Drucksteigerung, vielmehr ein Sinken des Blutdruckes ein. Die Ursache der Blutdrucksenkung ist danach eine Lähmung des vasomotorischen Zentrums. Daß die Blutgefäße auf Injektion großer Pilokarpinmengen sich ungemein erweitern, kann man durch direkte Beobachtung am Kaninchenohr erkennen. Injiziert man weiter größere Mengen Pilokarpin, so sinkt der Druck allmählich bis zur Abszisse herab, und schließlich steht das Herz still.

Nach sehr großen Dosen Pilokarpin tritt — namentlich bei Kaninchen — leicht Lungenödem auf. So ging z. B. auf subkutane Injektion von 0,1 g Pilokarpin ein Kaninchen durch Erstickung infolge von akutem Lungenödem zugrunde. Sänger beschreibt zwei klinische Fälle, bei denen er auf Anwendung von Pilokarpin gegen Eklampsie den Tod durch akutes Lungenödem unter Erstickungserscheinungen eintreten sah.

Die Abnahme der arteriellen Spannung unter dem Einflusse größerer Pilokarpindosen ist auch am Menschen von verschiedenen Seiten, z. B. von Challand und Rabow, Kurschmann, Leyden, Kahler und Soyka u. a. beobachtet worden, und es ist nach Harnack und H. Meyer durchaus gerechtfertigt, wenn einzelne Autoren, z. B. Petrina, Ohms, Lösch, Kahler und Soyka hervorheben, daß die Anwendung des Pilokarpins bei Herz- und Lungenkrankheiten wie bei manchen Herzklappenfehlern, Herzverfettung, Lungenemphysem mit Hydrops und ähnlichem, gefährlich werden kann und daher kontraindiziert ist.

Hedbom hat die Wirkung des Pilokarpins auf das isolierte Kaninchenherz untersucht[624]). Gaben bis 1 : 20000 scheinen überhaupt nicht wirksam zu sein. Eine Konzentration von 1 : 10000 und mehr ruft dagegen charakteristische Wirkungen hervor: Nach einer kurzen Weile nimmt die Pulszahl, meist plötzlich, sehr bedeutend ab. Dieses Stadium langsamer Pulse dauert aber nur eine kurze Zeit, wonach von selbst, oder nach Zufuhr von Normalblut, wieder rasch Pulsbeschleunigung eintritt. Während der Periode der langsamen Pulse sind die Amplituden entweder unbeeinflußt oder zum Teil erhöht. Bei der nachfolgenden Pulsbeschleunigung kam einmal eine recht bedeutende Steigerung der Kontraktionshöhen vor. Die Pulsverlangsamung durch Pilokarpin ist wohl als (vorübergehende) Hemmungsreizung zu deuten, denn Atropin (1 : 50000) steigert die herabgesetzte Pulszahl alsbald bis fast auf das Doppelte. Schließlich übt — in großen Dosen — das Pilokarpin einen schwächenden bezw. lähmenden Einfluß auf das Herz aus. „Die Muskulatur des Herzens kann dabei eine gewisse Reizbarkeit beibehalten, indem sie durch Massage zur Ausführung einer Reihe recht großer Kontraktionen gebracht werden kann.“

---

*) Vgl. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 92.

Kurare lähmt in sehr großen Gaben die Vagusendigungen im Herzen. In kleinen Dosen (die zur Immobilisierung des Tieres ausreichen) läßt es Herz und Gefäßsystem durchaus intakt.

Sehr große Gaben Kurarin lähmen auch die vasomotorischen Nervenendigungen in den Gefäßwänden. Einspritzung von Kurarinlösung in das Blut verursacht an Kaninchen, Katzen und Hunden regelmäßig ein unmittelbares Sinken des Blutdruckes, das nach der 1—20fachen „Normalgabe" vorübergehend ist und häufig von einer Erhebung über die Norm gefolgt wird, nach der 50—100fachen Normalgabe ausgesprochener ist und nicht ganz verschwindet. Die Ursache dieser Erscheinung ist wahrscheinlich eine vorübergehende Lähmung der Nervenendigungen in den Gefäßwänden; denn nach der 100—300fachen Normalgabe werden an Kaninchen die peripheren vasomotorischen Nerven vollständig unerregbar; Hautreize, zentrale Ischiadikusreizung, Erstickung, direkte Reizung des Rückenmarks sowie periphere Splanchnikusreizung sind jetzt ohne Einfluß auf den Blutdruck (TILLIE[842])).

Gruppe des Koniins und Lobelins. Der Gruppe des Nikotins und Pilokarpins und anderseits des Kurare steht die pharmakologische Gruppe des Koniins und Lobelins nahe. Sie umfaßt das Koniin, Lobelin, Spartein, Gelseminin und Temulin.

„Die Wirkungen auf die Hemmungsvorrichtungen des Herzens sind hauptsächlich an Fröschen näher untersucht, aber noch nicht für alle Stoffe der Gruppe völlig klargestellt*). Das Lobelin wirkt in kleinen Gaben ganz nach der Art des Nikotins, in größeren dagegen wie das Atropin (DRESER). Es erregt demnach zunächst die Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern, sodaß es zu Pulsverlangsamung und Herzstillstand kommt; darauf folgt eine Lähmung der vorher erregten Teile, wonach das Muskarin noch wirksam bleibt. Nach großen Gaben (10 mg) verliert das letztere, wie RÖNNBERG angibt, seinen Einfluß auf das Herz, das aber zugleich gelähmt wird. In derselben Weise, erst nikotinartig (CUSHNY), dann atropinartig lähmend (PUTZEYS und ROMIE), wirkt anscheinend auch das Gelseminin. Bei Koniin ist bisher nur die nikotinartig lähmende, bei Spartein die atropinartige Wirkung (J. FICK) beobachtet worden. Das Temulin verursacht an Fröschen Herzstillstand, der von einer Lähmung der exzitomotorischen Apparate abzuhängen scheint.

„An Säugetieren und bei Menschen ist die Wirkung dieser Alkaloide auf die Herzhemmungsvorrichtungen noch wenig untersucht. Pulsfrequenz und Blutdruck werden bei den gewöhnlichen Vergiftungen durch Übelkeit und Erbrechen, durch Krämpfe und krampfhafte Gefäßerweiterungen beeinflußt. Daher ist es schwer zu entscheiden, wie weit die bei Menschen beobachteten Veränderungen der Pulsfrequenz, welche bald in Verlangsamung und bald in Beschleunigung bestehen, von einer direkten Wirkung auf die peripheren Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern bedingt sind."

Von dem Koniin gab KÖLLIKER[813]) an, daß es nur wenig energisch auf die Tätigkeit des Froschherzens einwirke; durch große Dosen werde die Stärke der Herzkontraktionen einigermaßen beeinträchtigt.

Von BÖHM[796]) angestellte Versuche ergaben, daß das Koniin in mäßigen Dosen (1—3 mg) eine ziemlich merkbare, wiewohl nur sehr

*) SCHMIEDEBERG, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 145 f.

allmählich erfolgende Herabsetzung der Zahl der Herzschläge bedingt, während es die Qualität derselben vollständig unverändert lasse. Stillstand des Herzens war auch mit den größten Dosen des Giftes nicht zu erzeugen. Die Reizung des Vagus verlor den Einfluß auf die Herzbewegungen, wiewohl viel langsamer, als dies bei den anderen Giften zu geschehen pflegt. Dagegen hat sowohl die Reizung des Venensinus ihre reizende Wirkung auf den Herzschlag behalten, wie auch nachherige Vergiftung mit Muskarin sofort den gewohnten diastolischen Herzstillstand hervorbringt. Der primäre Muskarinstillstand kann hingegen durch das Koniin nicht behoben werden.

„Die Wirkungen des Koniins auf das Herz sind demnach denjenigen des Kurare am meisten ähnlich und bestehen außer einer geringfügigen Herabsetzung der Zahl der Herzschläge in einer Lähmung der Vagusenden, während die eigentlichen Hemmungszentra durch das Gift in ihrer Erregbarkeit nicht alteriert werden" (Böhm).

Über die Wirkung des Sparteins auf das Froschherz berichtet J. Fick[847]) folgendes: Injiziert man einem Frosch, dessen Herz man bloßgelegt, 4—6 mg Spartein subkutan, so beginnt die Frequenz der Herzkontraktionen allmählich zu sinken; die Verlangsamung erreicht ihr Maximum etwa innerhalb 1—2 Stunden, zu welcher Zeit die Frequenz der Herzschläge auf ca. $^2/_3$ der normalen Anzahl reduziert ist. Gleichzeitig wird der Umfang und die Kraft der Kontraktionen abgeschwächt. Anwendung sehr kleiner Gaben von $^1/_2$—1 mg scheint weder auf die Frequenz der Herzkontraktionen noch auf die Kraft derselben einen Einfluß zu besitzen; es gelang nie, durch kleine Giftmengen einen kurzen diastolischen Stillstand wie durch Nikotin hervorzurufen. Vorausgegangene Vagusdurchschneidung hatte auf den Verlauf der beschriebenen Erscheinungen keinerlei Einfluß. — Der Vagus verliert sehr bald nach Beibringung von Spartein seine Erregbarkeit; selbst die kleinen Dosen von $^1/_2$—1 mg besitzen diese Wirkung auf den Vagus. Aber auch Reizung des Venensinus vermochte nach Sparteinanwendung keinen diastolischen Stillstand mehr hervorzurufen. Das Spartein verhält sich danach nicht wie das Nikotin, sondern wie das Atropin. Dementsprechend vermochte auch das Spartein den Muskarinstillstand des Froschherzens zu beseitigen, und umgekehrt war nach subkutaner Injektion von 8—10 mg Spartein (von Atropin genügt $^1/_{200}$ mg!) durch Muskarin kein Stillstand des Herzens mehr hervorzurufen.

Dreser[696]) hat die Wirkung des Sparteins auf die Leistungsfähigkeit des Froschherzens mittels des Williamsschen Apparates untersucht. Auf Zusatz von 2 mg Spartein zu 45 ccm Blutlösung fand er folgende Veränderungen:

	Normal	Nach Spartein
I. Absolute Kraft des Herzens	60 cm Blutsäule	60 cm Blutsäule
Pulsvolumen	2,8 Skalenteile	3,2—4,2 Skalenteile
II. Absolute Kraft des Herzens	55 cm Blutsäule	50 cm Blutsäule
Pulsvolumen	2,0 Skalenteile	2,7 Skalenteile
III. Absolute Kraft des Herzens	55 cm Blutsäule	55, später 48 cm Blutsäule
Pulsvolumen	1,0 Skalenteile	2,2, später 2,5 Skalenteile

Danach vermehrt das Spartein — ähnlich wie das Digitalin — das Pulsvolumen, während es die absolute Kraft des Herzens annähernd unverändert läßt, eher etwas herabsetzt.

Das Spartein ist von französischer Seite — durch die Veröffentlichungen von LABORDE und LEGRIS[848]) und namentlich von SEE[849]) — als Ersatz der Digitalis gepriesen worden. Diesen Publikationen folgte eine Reihe von Arbeiten von DE RYMON, LANGGAARD, GARAND, GLUZINSKY, MASIUS, GRIFFE und PAWLOW, von denen einige die Resultate von LEGRIS und LABORDE bestätigten, während andere zu gerade entgegengesetzten Anschauungen kamen.

Neuerdings haben CUSHNY und MATTHEWS[858]) die Wirkungen des Sparteins experimentell untersucht. Am bloßgelegten Froschherzen fanden sie, daß das Spartein sofort die Schläge verlangsame. Während der Diastole scheine das Herz mehr Blut zu enthalten als in normalem Zustande, und während der Systole scheine es sich nicht vollständig zu entleeren. Das Herz habe daher an Kontraktionskraft, Rhythmus und Tonus eingebüßt. Versuche am WILLIAMSschen Apparat ergaben das gleiche: die Herzschläge wurden an Zahl und Stärke herabgesetzt, und das Herz erweiterte sich während der Diastole übernormal. Durch Atropin wurden die Erscheinungen in keiner Weise geändert; die Wirkung betrifft also direkt den Herzmuskel und wird nicht durch die Hemmungsvorrichtungen des Herzens vermittelt. Der Vagus war, wie schon J. FICK angab, gelähmt.

Über die Wirkungen des Sparteins auf den Kreislauf der Warmblüter gehen die Ansichten der Autoren weit auseinander. Der Vagus soll nach FICK auch beim Säugetier gelähmt sein, worin die meisten späteren Autoren mit ihm übereinstimmen, während LABORDE und LEGRIS diese Wirkung leugnen. LABORDE und LEGRIS beobachteten Herabsetzung der Pulszahl, Zunahme der Kontraktionstärke und „Regulierung" des Herzens durch direkte Wirkung auf dasselbe; der Blutdruck blieb unverändert. Nach GARAND[852]) sollen Pulszahl und Blutdruck erhöht werden, während die Pulsgröße vermindert werde. GLUZINSKY[853]) fand nach kleinen Dosen den Blutdruck erhöht, die Herzschläge verlangsamt und verstärkt. Größere Dosen bewirkten eine Beschleunigung und Abschwächung der Pulse, während dieselben bei sehr großen Dosen wieder langsamer wurden, und der Blutdruck sank. MASIUS[854]) fand bei Hunden eine Beschleunigung der Pulsfrequenz, während die einzelnen Herzschläge immer kleiner wurden. Der Blutdruck blieb unverändert; der Vagus war gelähmt. Nach GRIFFE[855]) soll die Pulsfrequenz durch kleine Dosen beschleunigt, durch größere erst beschleunigt und dann verlangsamt werden, während der Blutdruck sinkt, und der Vagus gelähmt wird. PAWLOW[856]) gibt an, daß die Herzschläge durch Wirkung auf den Herzmuskel regelmäßiger, stärker und langsamer werden. Der Blutdruck soll durch Erregung des vasomotorischen Zentrums wie auch der Gefäßperipherie eine Steigerung erfahren. Nach CERNA[857]) sollen kleine Mengen Spartein eine kurzdauernde Erhöhung des Blutdruckes und eine vermehrte Aktivität des Herzens bewirken, größere Mengen dagegen eine Blutdruckverminderung veranlassen, während die Pulse sehr langsam und enorm vergrößert seien. Die Wirkungen (die übrigens nicht ganz regelmäßig auftreten) seien zum Teil durch direkte Wirkung auf das Herz, zum Teil durch Erregung des Vaguszentrums und des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata bedingt.

CUSHNY und MATTHEWS[858]) stellten Blutdruckversuche mit Spartein an mit Urethan betäubten Kaninchen an. Schon nach (intravenöser) Injektion von nur 5 mg Spartein zeigten sich charakteristische Veränderungen an der Blutdruckkurve. Dieselben bestanden in raschem Ansteigen

des Blutdruckes und gleichzeitiger Abnahme der Pulsfrequenz. Die Drucksteigerung dauerte aber nur 1—2 Minuten lang. Eine zweite Einspritzung bewirkte dieselben Erscheinungen. Nachdem 0,05—0,1 g Spartein eingespritzt waren, erfolgte allmählich fortschreitendes Sinken des Blutdruckes. Die Herzschläge wurden außerordentlich langsam, aber häufig sehr groß (wohl nur wegen der Verlangsamung und der Gefäßlähmung). Der Zustand wechselte öfters ganz plötzlich, indem die Herzschläge vorübergehend normale Geschwindigkeit annahmen, während der Blutdruck bis zur Norm oder etwas über dieselbe hinaus anstieg. Bei großen Dosen sank der Blutdruck bis zur Abszisse herab, die Schläge wurden unregelmäßig und hörten bald ganz auf. Der Vagus war bei den sparteinvergifteten Tieren unerregbar. Die Wirkungen der Sparteininjektion waren die gleichen an atropinisierten Tieren wie auch an Tieren, denen das Halsmark durchschnitten war.

Cushny und Matthews kommen zu dem Schluß, daß das Spartein durchaus keine digitalisartige Wirkung besitze. „Der Herzschlag wird zwar durch beide Gifte verlangsamt, doch geschieht dies nach Digitalin durch Verlängerung der Systolen, nach Spartein durch Verlängerung der Diastolen. Das Charakteristische bei der Digitalinwirkung ist die Abnahme der Ausdehnbarkeit des Herzens, während durch das Spartein das Herz übernormal erweitert wird."

Das Lobelin hebt nach den Untersuchungen von Ott[860]), Rönnberg[861]), Dreser[862]) am Frosch wie am Säugetier die Hemmungswirkung des Vagus auf das Herz auf. Dreser sah einmal auf Injektion von 3 mg Lobelin in den Schenkellymphsack bei einer Esculenta (Sommerfrosch) ca. 2 Minuten nach der Injektion einen ähnlich typischen, diastolischen Herzstillstand wie nach Nikotin. In anderen Versuchen zeigte sich nur eine mehrere (8) Minuten anhaltende, starke Verlangsamung der Herzschläge, z. B. vor der Injektion 52 Pulse in 1 Minute, nach derselben 24 Pulse, später wieder 48 Pulse. Auch in dem Verhalten zu Muskarin zeigten die mit Lobelin vergifteten Herzen eine unleugbare Kongruenz mit dem Nikotinherzen, indem auf Muskarinapplikation kompletter Stillstand (im ersten Falle) oder bedeutende Verlangsamung (in den übrigen Fällen) die Folge war. Nach sehr großen Lobelindosen (0,01 g) hatte das Muskarin auf das Herz keinen ersichtlichen Einfluß mehr. Derartig starke Lobelingaben bewirken an und für sich allmählich zunehmende Herzlähmung, wobei die einzelnen Kontraktionen immer langsamer werden, und der Ventrikel nur schlecht mit Blut gefüllt wird.

Am Warmblüter (Kaninchen, Katze, Hund) sah Ott vorübergehende Abnahme der Pulsfrequenz mit nachfolgender Beschleunigung. Den Blutdruck setzt das Lobelin nach den Versuchen von Ott vorübergehend etwas herab, worauf ein Steigen über die normale Höhe sich einstellt. In großen Dosen trete Lähmung der vasomotorischen Zentren im Rückenmark ein. Neben der Wirkung auf die vasomotorischen Rückenmarkszentren nimmt Ott noch eine erregende Wirkung kleiner und mittlerer Lobelindosen auf den peripheren vasomotorischen Apparat an. Rönnberg beobachtete außerdem ein mit den periodisch sich wiederholenden Brechanfällen regelmäßig und gleichzeitig auftretendes Steigen und Sinken des Blutdruckes bei kleinem und frequentem Pulse. Der Vagus wird, wie oben bereits bemerkt, gelähmt.

Das Gelseminin bewirkt, wie die vorgenannten Körper, eine Lähmung der Vagusperipherie. Putzeis und Romié[863]) vergleichen die

Wirkung mit der des Atropins. CUSHNY fand bei kleinen Dosen eine Lähmung des Vagus, die vielmehr der Nikotin-, nicht der Atropinlähmung ähnlich war, indem Muskarin oder Sinusreizung das Herz noch zum Stillstand brachte. In Versuchen am WILLIAMSschen Apparat fand CUSHNY[864], daß das Herz nur durch äußerst starke Dosen affiziert werde, wobei die Herzschläge seltener und kleiner wurden und schließlich aufhörten, wonach der Herzmuskel durch elektrische oder mechanische Reizung nicht mehr erregt werden konnte.

Physostigmin. „Das Physostigmin ist ein die Erregbarkeit der Muskelsubstanz steigerndes Gift. Am Herzen werden durch diese Muskelwirkung kräftigere Kontraktionen hervorgerufen, die an Säugetieren zu Steigerungen des Blutdrucks auch dann führen, wenn zuvor Atropin, Chloralhydrat oder Kurare gegeben war, woraus hervorgeht, daß die Druckerhöhung weder von einer Lähmung der Hemmungsvorrichtungen, noch ausschließlich von einer Gefäßverengerung abhängig ist. Die Blutdrucksteigerung ist von einer Verlangsamung der Pulsfrequenz begleitet, die aber bei chloralisierten und dann vergifteten Tieren ausbleibt.

„Der durch das Muskarin bewirkte diastolische Stillstand bei Fröschen wird durch das Physostigmin soweit aufgehoben, daß regelmäßige Kontraktionen eintreten; doch läßt sich an der Beschaffenheit der Pulse leicht erkennen, daß die Muskarinwirkung noch fortdauert und nur durch die Erregung des Herzmuskels überwunden wird. Auch Vagus- und Sinusreizung veranlassen keinen Stillstand mehr. Herzstillstand stellt sich aber an dem erst mit Muskarin und dann mit Physostigmin behandelten Herzen wieder her, wenn man durch kleine Mengen eines muskellähmenden Giftes, z. B. Apomorphin oder neutrale Kupferoxydlösung, die Erregbarkeit des Herzmuskels abstumpft und dadurch die Physostigminwirkung beseitigt. Atropin hebt dann schließlich auch diesen Stillstand auf, falls die Muskulatur noch genügend erregbar ist"*).

Die Wirkungen des reinen Physostigmins sind zuerst von HARNACK und WITKOWSKI[865]) analysiert worden. Von der Wirkung auf das Froschherz berichten sie folgendes:

„Beobachtet man ein Froschherz, welches unter der Wirkung einer Menge von $^1/_2$ bis zu wenigen mg des reinen schwefelsauren Physostigmins steht, so nimmt man an demselben äußerlich zwar nur geringe, aber ganz konstante Veränderungen wahr: die Herzkontraktionen erfolgen jetzt langsamer, sind aber zu gleicher Zeit stärker geworden; reizt man nach erfolgter Vergiftung den Vagusstamm oder den Venensinus mit Induktionsströmen, so erhält man keinen diastolischen Stillstand mehr, sondern nur Verlangsamung der Herzaktion, und auch letztere nur durch relativ kräftige Ströme. Appliziert man ferner einem Frosche, dessen Herz durch Muskarin zum diastolischen Stillstande gebracht ist, Physostigmin, so findet allmählich eine Aufhebung des Stillstandes statt, indem anfangs der Ventrikel schwach zu schlagen beginnt, dann auch die Vorhöfe ihre Tätigkeit wieder aufnehmen. Es tritt jedoch dabei niemals eine der normalen völlig gleiche Herzaktion wieder ein, wie es bei der Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Atropin stets der Fall ist. Auch läßt sich durch nochmalige Applikation großer Muskarinmengen der durch Physostigmin bereits aufgehobene Still-

*) SCHMIEDEBERG, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 151 f.

stand herbeiführen, was nach geschehener Atropinisierung bekanntlich nicht mehr möglich ist. Appliziert man endlich einem zuvor mit Physostigmin vergifteten Frosche eine nicht zu große Menge Muskarin, so tritt kein Herzstillstand ein, aber die Herzschläge nehmen an Intensität und Frequenz ab, was erfahrungsgemäß nicht stattfindet, wenn man Muskarin auf ein atropinisiertes Herz einwirken läßt, indem die Tätigkeit des letzteren durch Muskarin in keiner Weise verändert wird.

„Es fragt sich, wie wir die genannten Erscheinungen zu deuten haben. Was zunächst die primäre Verlangsamung der Herzaktion anbetrifft, so kann dieselbe von einer Erregung des Zentrums oder der Endigungen des Vagus nicht abhängen, da, wie sich direkt erweisen ließ, Durchschneidung der Vagi oder Lähmung der Vagusenden durch Atropin ohne Einfluß auf dieselbe bleibt. Ebenso wenig aber kann die relative Erfolglosigkeit der Vagus- und Sinusreizung, sowie die Aufhebung des diastolischen Muskarinstillstandes auf eine Lähmung der Vagusendigungen zurückgeführt werden. Würde das Physostigmin die im Herzen gelegenen Hemmungszentren direkt lähmen, so bliebe die primäre Verlangsamung der Herzaktion unverständlich, ebensowenig könnte dann künstliche Vagusreizung die Herzaktion noch weiter verlangsamen, und endlich müßte auch die Aufhebung des Muskarinstillstandes in gleicher Art und Weise erfolgen, wie durch Atropin, was, wie wir sahen, nicht der Fall ist. Wir schließen demnach, daß die durch Physostigmin am Froschherzen hervorgebrachten Veränderungen nicht aus einer Wirkung auf die herzhemmenden Nerven zu erklären sind.

„Dagegen läßt sich durch eine bestimmte Versuchsanordnung die Annahme wahrscheinlich machen, daß das Physostigmin direkt die Muskelsubstanz des Froschherzens erregt. Injiziert man einem Frosche, dessen Herz zuvor durch Muskarin zum diastolischen Stillstande gebracht ist, etwas Physostigmin und appliziert nach erfolgter Aufhebung des Stillstandes eine kleine Quantität eines muskellähmenden Mittels, z. B. Apomorphin oder ein neutrales Kupferdoppelsalz, wodurch die Erregbarkeit der Herzmuskelfasern herabgesetzt wird, so tritt bei einer gewissen Dosierung der Muskarinstillstand wieder ein, und erst später erfolgt die Lähmung des Herzmuskels. Daß es sich dabei in der Tat um Wiedereintritt des Muskarinstillstandes und nicht etwa um beginnende Herzlähmung handelt, läßt sich mit Sicherheit daraus entnehmen, daß Atropin diesen Stillstand mit Leichtigkeit aufhebt, und daß während desselben jede mechanische Reizung des Herzmuskels eine Kontraktion auslöst. Da also die Ursachen, welche der Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Physostigmin zugrunde liegen, durch ein muskellähmendes Mittel weggeschafft werden, so muß die Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Physostigmin auf einer Reizung des Herzmuskels beruhen."

Die durch Physostigmin bewirkte Erregung der Muskelsubstanz des Froschherzens erklärt die Aufhebung des Muskarinstillstandes. Das Muskarinherz wird ja durch jeden — mechanischen, elektrischen, chemischen — auf den Herzmuskel wirkenden Reiz zur Kontraktion gebracht, und, da bei Physostigminapplikation der Reiz ein dauernder ist, so folgen hier andauernde rhythmische Kontraktionen. Diese verhalten sich aber ganz anders als bei der Atropinwirkung, auf die bekanntlich das Herz mit einem Schlage zu normalem Rhythmus und normaler Kontraktionsweise zurückkehrt. Bei Physostigmin dauert es einmal längere Zeit, bis

der Muskarinstillstand durch die Muskelreizung überwunden ist, und die Kontraktionen bleiben schwach und langsam; ferner beginnen zuerst die Ventrikel zu schlagen, und erst später fangen die Vorhöfe zu arbeiten an.

Die Erregung des Herzmuskels durch Physostigmin erklärt auch, warum nach geschehener Vergiftung Vagus- bezw. Sinusreizung keinen Herzstillstand, nur eine Verlangsamung der Herzaktion hervorbringt. Die Hemmungsnerven vermögen augenscheinlich das unter einem verstärkten Reize arbeitende Herz nicht völlig außer Aktion zu setzen (ARNSTEIN und SUSTSCHINSKY beobachteten, daß bei Aortenabklemmung beim Säugetier Vagusreizung auf das heftig arbeitende Herz ohne Erfolg ist*)). Sobald der Muskelreizung infolge von Physostigmin durch die Applikation eines muskellähmenden Giftes die Wage gehalten wird, hat Vagusreizung wieder dieselbe Wirkung wie am normalen Herzen.

In Versuchen am LUDWIG-COATSschen Froschherzpräparat (Einbindung von Kanülen in eine Vena cava und eine Aorta und Durchleitung von Blutserum — s. Methodol. Teil, S. 827) fanden HARNACK und WITKOWSKI bei Durchleitung physostigminhaltigen Serums, daß das Herz immer mehr und mehr die Neigung erhält, sich zu kontrahieren: Vorhöfe und Ventrikel ziehen sich, während ihre Farbe immer heller wird, zusammen, und schließlich befindet sich das ganze Herz in einem Zustande hochgradiger Kontraktion. Doch tritt dabei kein kompletter systolischer Stillstand ein, sondern das Herz fährt fort, schwache Bewegungen auszuführen. Dehnt man nun das Herz durch Vermehrung des Flüssigkeitsdruckes mechanisch aus, so findet wieder der regelmäßige Wechsel von Systole und Diastole statt, und zwar ist die erstere so ungemein kräftig, daß sich der Ventrikel, trotz des vermehrten Innendruckes bei jeder Systole, bis zum Schwund des Lumens verkleinert. Es zeigen also auch diese Versuche, daß durch das Physostigmin ein Reiz auf den Herzmuskel ausgeübt, und die Neigung desselben, sich zu kontrahieren, verstärkt wird.

An Warmblütern beobachteten HARNACK und WITKOWSKI Steigerung des Blutdruckes und Abnahme der Frequenz der Herzschläge. Die Blutdrucksteigerung war bei Hunden wie bei Katzen schon durch einige Milligramme des Giftes hervorzurufen. Die durch Physostigmin herbeigeführte Drucksteigerung ist nicht etwa abhängig von den heftigen Bewegungen, welche das vergiftete Tier ausführt, ebensowenig von den Störungen, welche die Respiration durch das Gift erleidet, denn sie tritt auch am kuraresierten, künstlich respirierten Tiere ein. Sie kommt ferner auch nach Durchschneidung der Vagi wie auch nach Atropinisierung des Tieres zustande. Sie kann nicht auf einer Einwirkung auf das Gefäßnervenzentrum oder die Gefäßmuskulatur beruhen; denn sie tritt ebensogut in Erscheinung, wenn das vasomotorische Zentrum — durch Chloralhydrat — vollständig gelähmt ist. Die durch das Gift bedingte Erhöhung des Seitendruckes in den Arterien muß demnach auf einer Vermehrung der Herzenergie beruhen. Diese Steigerung der Herzenergie macht sich häufig auch durch eine Zunahme in der Höhe der Einzelkontraktionen geltend.

Während bei physostigminvergifteten Fröschen Vagusreizung keinen Herzstillstand mehr hervorruft, ist bei Säugetieren die Reizung des Vagus, selbst bei sehr großen Dosen des Giftes, von ihrem gewöhnlichen

*) Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Würzburg, Bd. 2, S. 95.

Effekte begleitet; es zeigt sich nach dieser Richtung überhaupt keine Abweichung vom normalen Verhalten, namentlich auch keine Zunahme der Erregbarkeit der Hemmungsnerven. Das Verhalten der Säugetiere spricht dafür, daß das Erfolgloswerden der Vagusreizung beim Froschherzen nicht auf einer Lähmung der Vagusendigungen (sondern auf der Steigerung der Muskelerregbarkeit durch das Physostigmin, die den Effekt der Vagusreizung nicht manifest werden läßt – s. oben) beruht.

Bei Säugetieren wie bei Fröschen wird eine Abnahme der Pulsfrequenz durch Physostigmin beobachtet. Bei Säugetieren ist die Pulsverlangsamung niemals sehr bedeutend; sie zeigt sich aber bereits nach sehr kleinen Dosen, welche sonst am Herzen keinerlei Veränderungen hervorbringen. Es handelt sich dabei nicht um eine Reizung der Hemmungsnerven; denn die Verlangsamung tritt auch ein, nachdem der Einfluß dieser Nerven durch Atropin oder Kurare völlig ausgeschaltet ist. Auch von der Steigerung des Blutdruckes ist die Pulsverlangsamung nicht abhängig. Die Ursache der Pulsverlangsamung ist nicht recht klar. Am chloralvergifteten Tiere bewirkt das Physostigmin, wie es den gesunkenen Blutdruck stark erhöht, anderseits auch eine deutliche Beschleunigung der stark verlangsamten Herzschläge.

Die Fähigkeit des Physostigmins, den Herzmuskel zu stärkeren Kontraktionen anzuregen, macht sich nicht nur beim Muskarinstillstand des Froschherzens geltend. So konnten Harnack und Witkowski an dem durch Jodal zum Stillstand gebrachten Herzen durch Physostigmin aufs neue regelmäßige, rhythmische Kontraktionen erzielen[625]), und Harnack und Hafemann fanden an dem durch Kupfer geschwächten Herzen das Physostigmin in gleicher Weise wirksam[608]). Ferner fand Kobert, daß die am lebenden Frosche abgeklemmte Herzspitze wie der in der Vorhoffurche abgeklemmte Ventrikel durch Physostigmin zum Schlagen gebracht werden[814]).

Dreser[696]) hat mittels des Williamsschen Apparates Versuche über die Einwirkung des Physostigmins auf die Leistungsfähigkeit des isolierten Froschherzens angestellt (Zusatz von 2—4 mg Physostigmin zu 45 ccm Blutmischung):

	Normal	Physostigmin
I. Absolute Kraft des Herzens	54 cm Blutsäule	54 cm Blutsäule
Pulsvolumen	1,6 Skalenteile	2,0 Skalenteile
II. Absolute Kraft des Herzens	45 cm Blutsäule	45 cm Blutsäule
Pulsvolumen	2,1 Skalenteile	2,9 Skalenteile
III. Absolute Kraft des Herzens	54 cm Blutsäule	50 cm Blutsäule
Pulsvolumen	2,5 Skalenteile	2,8 Skalenteile
IV. Absolute Kraft des Herzens	65 cm Blutsäule	60 cm Blutsäule
Pulsvolumen	3,1 Skalenteile	3,6 Skalenteile

Durch Physostigmin wird also die absolute Kraft des Herzens nicht verändert, aber das Pulsvolumen vermehrt.

Hedbom[624]) hat am Langendorffschen Präparat Untersuchungen über den Einfluß des Physostigmins auf das isolierte Kaninchenherz ausgeführt. Das Physostigmin bewirkte zunächst eine oft recht bedeutende Herabsetzung der Pulsfrequenz (zuweilen um mehr als die Hälfte); die Amplituden zeigten (bei kleinen Gaben — 0,4—0,6 mg : 100 ccm Blutmischung) eine allmählich eintretende, nicht unbeträchtliche Steigerung. In einem Falle erfolgte auf nachfolgende Atropininjektion wieder sofortige Vermehrung der Pulsfrequenz bis fast auf das Doppelte; bei einem

anderen Versuche stellte sich aber nach vorgängiger Atropininjektion die Verlangsamung durch Physostigmin dennoch ein. Die Verlangsamung kann also nicht bezw. nicht allein auf einer Reizung der Vagusendigungen beruhen. Bei kleinen Gaben Physostigmin steigt, wie bemerkt, die Amplitude der Pulse; große Dosen setzen dagegen die Höhe der Herzkontraktionen herab. Bei unregelmäßiger Herztätigkeit übte das Physostigmin zuweilen einen regulierenden Einfluß aus; anderseits rief unter Umständen das Gift selbst Unregelmäßigkeiten hervor. Während des Versuches entwickelt sich mehr und mehr ein starker Kontraktionszustand des Herzens, wodurch die Leistungsfähigkeit desselben immer mehr beeinträchtigt wird, bis das Organ in systolischer Stellung stillesteht. „Diese Wirkung sowie die Steigerung der Amplituden sind wohl als Folgen eines direkten Einflusses des Physostigmins auf den Herzmuskel aufzufassen."

Apomorphin. Wie das Physostigmin ein muskelerregendes Mittel ist, so ist umgekehrt das Apomorphin ein muskellähmendes Gift. 1—5 mg Apomorphin, Fröschen subkutan injiziert, verursachen nach HARNACK[873]) Lähmung des Herzens. Nach Analogie mit der Lähmung der Stammesmuskulatur sei anzunehmen, daß das Apomorphin den Herzmuskel lähme.

Die beim Hunde vor dem Eintritt des Erbrechens zu beobachtende, auffällige Steigerung der Pulsfrequenz ist von einer durch den Brechakt bedingten Erregung der pulsbeschleunigenden Nerven abhängig zu machen, weil beim Apomorphin, wie bei der Reizung jener Nerven, die Zunahme der Pulszahlen von keinerlei Veränderungen des Blutdrucks begleitet ist*).

DRESER[696]) erhielt bei Anstellung von Versuchen am WILLIAMSschen Apparate folgende Resultate mit Apomorphin (Zusatz von 2 bezw. 4 bezw. 6 mg zu 45 ccm Blutmischung).

		Normal	Apomorphin
I.	Absolute Kraft des Herzens	55 cm Blutsäule	55 cm Blutsäule
	Pulsvolumen	3,1 Skalenteile	3,1 Skalenteile
	Nach Zusatz von weiteren 2 mg Apomorphin		
	Absolute Kraft des Herzens	—	50 cm Blutsäule
	Pulsvolumen	—	3,1 Skalenteile
	Nach weiteren 2 mg Apomorphin		
	Absolute Kraft des Herzens	—	45 cm Blutsäule
	Pulsvolumen	—	2,8 Skalenteile

		Normal	Apomorphin (4 mg : 45 ccm)
II.	Absolute Kraft des Herzens	50 cm Blutsäule	33 cm Blutsäule
	Pulsvolumen	1,9 Skalenteile	1,7 Skalenteile
III.	Absolute Kraft des Herzens	48 cm Blutsäule	35 cm Blutsäule
	Pulsvolumen	2,5 Skalenteile	2,0 Skalenteile

Durch Apomorphin wird also sowohl die absolute Kraft des Herzens wie das Pulsvolumen verringert.

DURDUFI[779]) will im Gegensatz zu DRESER bei Apomorphin eine Vermehrung des Pulsvolumens (kräftige regelmäßige Schläge bei verminderter Pulsfrequenz; Herz bei der Diastole anscheinend maximal er-

*) SCHMIEDEBERG, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 156.

weitert) beobachtet haben. Die Ursache der Volumzunahme sucht DURDUFI in einer gesteigerten Dehnbarkeit des Ventrikels (wie beim Muskarin und im ersten Stadium der Digitaliswirkung — s. S. 1049 u. 1005).

Akonitin. Das Akonitin ist ein sehr heftiges Herzgift. Es hat nach den Untersuchungen von BÖHM[796]) eigentümliche Wirkungen auf das Froschherz (Dosis ca. 5 mg subkutan). „Erst schlägt das Herz infolge der Erregung der motorischen Ganglien rascher und lebhafter, dann, mit beginnender Lähmung der letzteren und bei gleichzeitiger Erregung der Hemmungsvorrichtungen, langsamer und in ähnlicher Weise unregelmäßig wie nach Digitalin. Endlich tritt diastolischer Stillstand ein, der anfangs durch Atropin aufgehoben wird (RINGER). Im nächsten Stadium beseitigt das letztere den Stillstand nicht mehr, weil die Hemmungsvorrichtungen gelähmt sind, und die motorischen Ganglien ihre Funktionsfähigkeit so weit verloren haben, daß sie nicht mehr automatisch Herzkontraktionen auszulösen vermögen. Wenn ihnen aber jetzt durch Reizung des Vagus, wahrscheinlich unter Vermittelung der Aceleransfasern, von außen neue Erregungen zugeführt werden, so fängt das Herz wieder an zu schlagen, bis endlich völliges Absterben desselben erfolgt".

„In dieser Aufeinanderfolge lassen sich die Erscheinungen allerdings nur schwierig zuwege bringen, insbesondere, weil bei der geringsten Überschreitung der erforderlichen Gaben die Erregungen gar nicht oder nur undeutlich zur Wahrnehmung kommen, die Lähmung dagegen außerordentlich rasch Platz greift"*).

Nach DURDUFI[779]) wird der elastische Widerstand des Froschherzmuskels im Gegensatz zu der Wirkung der Gifte der Digitalingruppe durch das Akonitin vermehrt, d. h. die Dehnbarkeit vermindert.

Die letztere Angabe belegt DURDUFI mit folgendem Versuchsprotokoll:

Froschherz, durch Durchleitung von 0,6 % NaCl-Lösung zum Stillstand gebracht.

Flüssigkeitshöhe in cm	Volumzuwachs normal	Volumzuwachs nach Akonitin
0—20	0,5	0,4
30	0,5	0,4
40	0,4	0,3
50	0,3	0,2
60	0,3	0,2
70	0,3	0,2
80	0,3	0,2

Auch an Säugetieren sind die für den Frosch erwähnten Herzwirkungen des Akonitins nachzuweisen; aber die Kreislaufwirkung tritt gegenüber den Wirkungen auf das Zentralnervensystem gewöhnlich wenig deutlich hervor.

„Bei kleineren Gaben**) der Akonitine und in den Anfangsstadien ihrer Wirkung hängt außerdem das Verhalten der Pulsfrequenz und des Blutdrucks nicht bloß von den direkten Veränderungen der Herzfunktionen, sondern auch von verschiedenen anderen, bei den einzelnen Akonitinarten wohl etwas wechselnden Einflüssen, insbesondere von Erre-

*) SCHMIEDEBERG, Grundriß der Pharmakologie, IV. Aufl., S. 163.

**) SCHMIEDEBERG, a. a. O., S. 163.

gungen der zentralen Ursprünge der Gefäßnerven und der herzhemmenden Vagusfasern ab. So erklärt es sich, daß man bald Pulsverlangsamung ohne Blutdruckerniedrigung (deutsches Akonitin), bald erstere und letztere zugleich (Pseudakonitin), bald wieder Zunahme der Pulsfrequenz und Blutdrucksteigerung (bei dem dem Akonitin sehr nahe stehenden Delphinin — s. unten) beobachtet hat."

Am bloßgelegten Hundeherzen, dessen Bewegungen durch den „Myokardiographen" registriert wurden (s. S. 1021), sah MATTHEWS[577]) nach der Einspritzung von Akonitin in das Blut Ventrikel und Vorhöfe unabhängig voneinander schlagen und fibrilläre Kontraktionen des Ventrikelmuskels auftreten, Veränderungen, die er von einer Steigerung der Erregbarkeit des Herzmuskels abhängig macht.

Über die Einwirkung des Akonitins auf das isolierte Katzenherz hat HEDBOM[624]) Versuche ausgeführt. Das Akonitin erweist sich für das Warmblüterherz als enorm giftig. In einer Konzentration von 1:5000000 bringt es eine beträchtliche Pulsbeschleunigung (von 109 auf 131) hervor, die nachher auf Zufuhr von Normalblut wieder zurückgeht. Die Dosis von 1:1,5 Millionen Blutmischung ist eine sicher tödliche Dosis, die das Herz schon nach 7 Minuten zum Stillstand bringt. Charakteristisch ist eine ganz enorme Erhöhung der Pulsfrequenz (von 106—180 auf 240—340). Die Amplituden der Pulse sind dabei vermindert; der Puls ist aber verhältnismäßig regelmäßig, nur zuweilen treten zuletzt kurze Serien von höheren Pulsen aus der Reihe heraus. Der kolossalen Steigerung der Pulszahl folgt meist ganz plötzlich Stillstand zunächst des linken Ventrikels, während rechte Kammer und Vorhöfe noch eine beträchtliche Zeit — zuweilen $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde — fortarbeiten. Der Stillstand des linken Ventrikels ist weder durch Durchleitung normalen Blutes, noch durch Massage des Herzens zu beseitigen.

Delphinin. Das Delphinin erweist sich in seinen Wirkungen dem Akonitin sehr ähnlich. Auf das Froschherz wirkt es nach den Versuchen von BÖHM[878]) vor allem als Herzmuskelgift. Der Herzschlag wird durch kleine ($^1/_2$ – 4 mg) wie große (5—10 mg) Dosen verlangsamt. Die Verlangsamung dauert 20—25 Minuten. Nach Ablauf dieser Zeit treten meistens plötzliche Unregelmäßigkeiten im Herzschlag ein, die in einem schnell vorübergehenden peristaltischen Wühlen des Herzmuskels bestehen. Dann folgt ein diastolischer Stillstand, der sich aber nach 20—30 Sekunden wieder löst, und dann arbeitet das Herz außerordentlich langsam und unvollkommen weiter. Die Systolen des Ventrikels sind kaum noch zu erkennen. Die Vorhofkontraktionen werden lange nicht so stark geschwächt. Der Vorhof macht anfangs 2mal, später 3 bis 6mal so viele Kontraktionen wie der Ventrikel; seine Bewegungen überdauern regelmäßig noch den Tod des Tieres. Der in halber Diastole stillstehende Ventrikel wird mißfarbig und verliert vollkommen seine Erregbarkeit.

Abgesehen von der Wirkung auf den Herzmuskel wirkt das Delphinin — und zwar schon früher — auf den Hemmungsapparat des Herzens, den es lähmt. Es gelingt weder durch Reizung des Nervus vagus, noch des Hohlvenensinus, noch durch Applikation von Muskarin, Herzstillstand hervorzurufen: also wirkt das Delphinin auf den Hemmungsapparat des Herzens ähnlich wie das Atropin.

Über die Wirkung des Delphinins auf den Kreislauf von Warmblütern berichtet BÖHM folgendes: 5 mg Delphinin, einer Katze intravenös

injiziert, bewirkten ein kontinuierliches Sinken des Blutdruckes bis zur Nullinie und Tod (innerhalb 3 Minuten) durch Respirations- und Herzstillstand. 0,25 mg erzeugten bei einer Katze beträchtliches Steigen der Pulszahl und des Blutdruckes; nach Wiederholung der Dose trat aber rasch unter Krämpfen und unter Sinken des Blutdruckes der Tod ein. Herztätigkeit und Blutdruck der Warmblüter sind bei Delphinin wie bei ähnlichen Giften (Akonitin, Veratrin, Kolchizin etc.) in intensiver Weise durch die anderen Wirkungen des Giftes (durch psychische Erregung, Krämpfe, Atemnot bezw. Atemlähmung etc.) beeinflußt. Kuraresierte, künstlich respirierte Tiere vertragen viel größere Dosen Delphinin. Die Zahl der Herzschläge sinkt unmittelbar nach Delphinininjektion beträchtlich, um aber nach kurzer Zeit bis auf das Doppelte des ursprünglichen Wertes hinaufzugehen. Nach Injektion einer neuen Giftmenge sinkt die Pulszahl abermals bis zum Eintritt des diastolischen Herzstillstandes. Das Verhalten des Blutdrucks geht dem der Pulsfrequenz parallel. Nach einem schnell vorübergehenden Sinken erfolgt sehr bedeutende Steigerung des Druckes, nach tödlichen Dosen rasches Fallen bis zur Nullinie. Die Ursache der primären Herzverlangsamung ist Reizung des Vaguszentrums: nach Durchschneidung der Vagi bleibt die anfängliche Pulsverlangsamung aus. Die spätere Pulsbeschleunigung beruht auf der im weiteren Verlauf der Vergiftung sich einstellenden Lähmung der Vagusendigungen: Reizung des Vagus ist jetzt vollkommen erfolglos.

In Versuchen, in denen das Halsmark durchschnitten war, stieg der Blutdruck auf Delphinininjektion ebenso hoch an wie beim unversehrten Tiere; die durch die Rückenmarkdurchschneidung bedeutend herabgeminderte Herzzahl wurde durch das Delphinin beträchtlich gesteigert. „Das Delphinin scheint demnach entweder auf die vasomotorischen Zentren im Rückenmark oder direkt auf die Nerven der Gefäßmuskeln einen energischen Reiz auszuüben und steht in dieser Hinsicht in einer Linie mit den Baryt- und Ammoniaksalzen“ (Böhm).

Veratrin. Das Veratrin hat bekanntlich eine höchst eigentümliche Veränderung der Muskelkurve zur Folge. v. Bezold und Hirt[879]) fanden eine ähnliche Wirkung auch am Herzmuskel. Die Kontraktionen des Ventrikels bekamen im späteren Verlauf der Vergiftung eine tetanische Form. sodaß das Herz sogar zuweilen systolische Stillstände von der Dauer einer halben Minute zeigte, die man sich nicht anders denn als „Tetanus des Herzmuskels“ erklären könne. Dies ist aber nicht die einzige, nicht einmal die hauptsächliche Wirkung des Veratrins. Vor allem lähmt das Veratrin — nach vorausgehender, kurz dauernder Reizung seiner Zentra — das Herz. Bei undurchschnittenen Vagis erfolgt auf die Injektion bald eine Verlangsamung des Herzschlages; diese Verlangsamung geht in kürzerer oder längerer Zeit (3—60 Minuten) in Stillstand des Herzens über. Wurden vorher die Vagi durschschnitten, so ging der Verlangsamung eine deutliche Beschleunigung voraus.

Böhm[796]) sah nach verschieden großen Dosen ($^1/_2$—5 mg Veratrin) etwa 20—30 Sekunden nach der Injektion die Zahl der Herzschläge sehr allmählich abnehmen. Gleichzeitig damit trat auch bald das Längerwerden der Systole und die längeren Pausen zwischen den einzelnen Schlägen auf. Im weiteren Verlauf zeigte sich das merkwürdige Symptom des „Kammertetanus“: Dauersystolen, die sich bis über 20—30 Sekunden erstrecken konnten. Der Eintritt dieses Symptoms erfolgte

10—20 Minuten nach der Injektion und war regelmäßig mit einer plötzlichen Herabsetzung der Pulszahl auf die Hälfte verbunden.

Die von BEZOLD und HIRT gemachte Angabe, daß bei durchschnittenen Vagis der Pulsverlangsamung durch Veratrin eine Beschleunigung vorausgehe, konnte BÖHM nur selten bestätigen. Das Veratrin lähmt nach BÖHM schon frühzeitig die Endigungen des Nervus vagus; Reizung des Vagusstammes, des Hohlvenensinus, Einwirkung von Muskarin ist ohne jeden Erfolg. Der Stillstand des Muskarinherzens wird durch Veratrin prompt aufgehoben. Vorherige Applikation von anderen Giften (Muskarin, Atropin, Kurare, Physostigmin) ändert nichts an der Veratrinwirkung. Der Herzmuskel wird — nach vorübergehender Reizung, die sich in den „Ventrikeltetanis" äußert — mit absoluter Sicherheit gelähmt, wenn auch langsamer als die Skelettmuskeln und das übrige Tier.

BEZOLD und HIRT geben an, daß der Ventrikel 10—60 Minuten nach erfolgter Vergiftung in „systolischem Tetanus" stehen bleibe. Nach BÖHM treten jedoch selbst nach 2—3 Stunden auch bei sehr gesunkener Herztätigkeit doch immer noch 3—6 Schläge in der Minute auf, und die Kontraktionen des Herzens reichen noch weit über den Tod des Tieres hinaus. KAREWSKI[880]) gibt sowohl für die isolierte Herzspitze wie für das am WILLIAMSschen Apparate arbeitende Herz systolischen Stillstand an, der aber nicht so vollkommen wie der Digitalinstillstand sei. In diesem systolischen Veratrinstillstand des Ventrikels gelang es KAREWSKI, durch vorübergehende Erhöhung des Innendrucks aufs neue Kontraktionen hervorzurufen. KAREWSKI konnte die wesentlichen Erscheinungen der Veratrinvergiftung auch an der isolierten Herzspitze hervorrufen. Veratrin ist eben in erster Linie Muskelgift. Die reizende Wirkung des Veratrins auf den Herzmuskel geht aus Versuchen von LANGENDORFF hervor, der am Veratrinfrosch an der abgeklemmten Herzspitze spontane Pulse auftreten sah, während normalerweise die abgeklemmte Herzspitze bekanntlich ungereizt sich nie kontrahiert[71]). Auch ein durch ein Kalisalz in seiner Leistungsfähigkeit stark beeinträchtigter Herzmuskel wird nach KAREWSKI durch Veratrinblut wieder zu regelmäßiger Tätigkeit gebracht. GLAUSE[809]) konnte sogar angeblich ein durch Tetramethylammonium völlig gelähmtes, gegen Reize unempfindliches (?) Herz durch Veratrin wieder vorübergehend zu kräftigen Pulsen veranlassen.

Die Muskulatur der Vorhöfe scheint durch das Veratrin nur in geringem Maße beeinträchtigt zu werden. Die Vorhöfe pulsieren noch lange unverändert fort, wenn der Ventrikel schon stark geschwächt ist. Waren am WILLIAMSschen Apparat nach dem Stillstande des Ventrikels auch die Vorhöfe, mit Blut gefüllt, stehen geblieben, so konnten sie wieder zum Schlagen gebracht werden, wenn sie durch Anschneiden von dem übermäßigen Innendruck befreit wurden (KAREWSKI).

Im Leipziger Pharmakologischen Institut sind ausführliche Untersuchungen von LISSAUER über das Veratrin[883]), von WATTS über das Protoveratrin[884]) ausgeführt worden.

Die Wirkung des Veratrins auf das Froschherz schildert LISSAUER in anschaulicher Weise folgendermaßen:

„Vergiftet man einen Frosch nach Bloßlegung des Herzens mit 2 bis 3 mg kristallisiertem Veratrin, so beobachtet man in den ersten Minuten nur eine geringe Abnahme der Pulsfrequenz; die Ventrikelsystole ist dabei sehr kräftig und dem Anschein nach bereits etwas verlängert. Nach 6

bis 10 Minuten fängt die Herzspitze an, in der Kontraktion etwas zurückzubleiben, das nachschleppende Ventrikelstück vergrößert sich mehr und mehr, die Kontraktion schreitet schließlich als deutliche Welle von der Basis zur Spitze fort, mitunter so langsam, daß die Systole an der Basis schon wieder von neuem beginnt, während sie an der Spitze noch gar nicht beendet ist. Man sieht dann einen roten diastolischen Wulst sich ohne Unterbrechung über den Ventrikel hinwälzen und vermag nur mit Mühe die einzelnen Pulsationen auseinanderzuhalten. Ist es einmal so weit gekommen, so muß man jeden Augenblick auf eine plötzliche Umänderung der Szene gefaßt sein. Mit einem Male ist jede Spur von Peristaltik verschwunden, die sehr kräftigen Kontraktionen erfolgen an allen Stellen des Herzmuskels gleichzeitig und, abgesehen von der immer zunehmenden Verlängerung der Systole, in ganz normaler Weise. Doch überzeugt man sich leicht, daß nunmehr in der Zeiteinheit genau halb so viel Kontraktionen ausgeführt werden als vorher. Die Vorhöfe haben unterdessen, ganz unbekümmert um das Verhalten des Ventrikels, gleichmäßig fortgeschlagen und pulsieren auch jetzt noch in demselben Rhythmus, d. h. also gerade doppelt so oft als der Ventrikel. — So kann nun bei kräftigem Organ die Herzaktion fast unverändert sehr lange Zeit fortgehen; meist nimmt die Frequenz nach einer gewissen Frist allmählich ab und sinkt schließlich auf 6—8 Schläge in der Minute, ohne daß man — selbst bei stundenlang fortgesetzter Beobachtung — einen definitiven Stillstand des Herzens zu sehen bekäme. Auch das weitere Verhalten der Vorhöfe ist variabel, sie können bis zum Schluß des Versuches doppelt so schnell schlagen als der Ventrikel, meistens wird ihre Aktion im Laufe von etwa einer Stunde unregelmäßig aussetzend, um schließlich einen einheitlichen Rhythmus mit dem Ventrikel einzuhalten. Sehr auffällig ist ferner die sich regelmäßig im Laufe der Vergiftung einstellende, hochgradige Abnahme der Ventrikelfüllung. Es beruht dieselbe jedenfalls zum Teil auf der abnormen Dauer der systolischen Periode, welche einmal die zur Füllung bestimmte Frist direkt verkürzt und ferner selbst bei eintretender Erweiterung durch einen gewissen Kontraktionsrückstand dem Eindringen des Blutes ungewöhnlichen Widerstand entgegensetzt. Es macht sich das sehr früh geltend, und zwar neben der Füllungsabnahme des Ventrikels noch durch die sehr starke Vorwölbung des venösen Vorhofes, welcher sich zuweilen nur ganz unvollständig seines angestauten Inhalts zu entledigen vermag. Schließlich nimmt auch die Füllung des Vorhofes in hohem Maße ab, das ganze Herz empfängt nur noch minimale Blutmengen. Es ist immerhin daran zu denken, daß es sich hier um eine vasomotorische Erscheinung handeln könnte, etwa um eine universelle Lähmung der Gefäßwände, wie sie einen hervorstechenden Zug der Säugetiervergiftung bildet, und wie sie notwendigerweise zur Anhäufung der gesamten Blutmasse in den Körpergefäßen führen müßte.

„Was die Dosierung bei Herzversuchen betrifft, so bezeichnen wir 2 mg als das Minimum, welches noch einen charakteristischen Versuch mit Peristaltik und Halbierung zu liefern imstande ist. Stärkere Dosen haben dann höchstens auf Schnelligkeit des Ablaufs und definitive Schlagfolge einen deutlichen Einfluß. Dosen unter 2 mg machen gewöhnlich im Laufe von 1—$1^1/_2$ Stunden eine allmählich wachsende, mehr oder minder erhebliche Verlangsamung, zugleich Abnahme der Ventrikelfüllung und anscheinend auch Verlängerung der Systole. Doch kann u. a. nach Dosen von $^1/_2$—1 mg überhaupt lange Zeit jede nennenswerte Veränderung der Herzaktion fehlen.

„Atropin ist in allen Stadien der Veratrinvergiftung des Herzens wirkungslos."

Versuche am WILLIAMSschen Apparat ergaben folgendes: Die Reihenfolge der Erscheinungen ist ganz dieselbe, wie eben geschildert wurde. Nach 3—4 Minuten tritt plötzliche Halbierung auf, vorbereitet durch eine Anzahl peristaltischer Kontraktionen. (Peristaltik und Halbierung gehören eng zusammen; erstere ist nur ein Vorbote der letzteren, „ein Anzeichen, daß sich das Herz sozusagen in Konflikt mit seinem augenblicklichen Rhythmus befindet".) Nach der Halbierung nimmt die Frequenz mehr und mehr ab, doch kann das Herz noch stundenlang in langsamen, meist etwas unregelmäßigen Kontraktionen fortarbeiten. Durch starke Dosen kann man allerdings die schließliche Frequenz ganz außerordentlich verlangsamen.

Der Druck beginnt sofort bei der Einwirkung des Veratrins auf das Herz zu sinken, er sinkt kontinuierlich bis zum Eintritt der Halbierung und erreicht unmittelbar vorher beinahe den Nullpunkt. Diese primäre Senkung ist wohl nur die Folge der gleichzeitig bestehenden Peristaltik; sie beweist, daß der mechanische Effekt „peristaltischer" Kontraktionen beinahe gleich Null werden kann. Die eintretende Halbierung markiert sich durch mächtige, die Norm zumeist an Höhe übertreffende Pulserhebungen, von denen allerdings die ersten bedeutend größer als die weiter folgenden zu sein pflegen. Der Mitteldruck zeigt bei kräftigen Herzen in der ersten Zeit nach der Halbierung eine gewisse Steigerung über die Norm, die aber nur ausnahmsweise beträchtlich ist, fast immer im weiteren Verlauf schwindet und oftmals überhaupt vermißt wird. Das Pulsvolumen erwies sich nach dem Eintritt der Halbierung gegen die Norm bedeutend gesteigert und hielt sich lange Zeit annähernd auf gleicher Höhe. Es dürfte also in der ersten Zeit nach der Halbierung die Leistung des Herzens am WILLIAMSschen Apparat (sicher für den einzelnen Herzschlag) erhöht sein.

Die von BEZOLD und HIRT wie von BÖHM beschriebene Verlängerung der Kontraktionen konnte auch LISSAUER beobachten; er sah aber nie Systolen, die länger dauerten als 3—4 Sekunden (gegen 20—30 Sekunden bei BÖHM).

Die Veratrinwirkung auf das Froschherz ist auch nach der Ansicht von LISSAUER vor allem eine Muskelwirkung. Der Ventrikel erleidet eine Modifikation seiner Kontraktilität, genau so wie der Skelettmuskel. Auch die Halbierung sei als ausschließliche Konsequenz der Muskelwirkung anzusehen. Die exzitomotorischen Apparate bleiben offenbar intakt, was aus dem langen, unveränderten Fortbestehen der Sinus-Vorhofpulse hervorgeht. (Erst in späteren Stadien der Vergiftung tritt — auch am atropinisierten Herzen — eine Verlangsamung der Vorhofpulsationen ein.) „Wenn also die nervösen Impulse unverändert ausgegeben werden, so muß eben der Muskel außerstande gesetzt sein, ihnen gleichmäßig zu folgen; er muß nach jeder Einzelkontraktion in einen Zustand der Unempfänglichkeit für den normalen Reiz geraten, welcher über das Intervall zwischen zwei Herzimpulsen hinausdauert."

Die Wirkung des Veratrins auf den Kreislauf des Warmblüters ist eine recht komplizierte. Beim nicht-narkotisierten Tiere werden Herzschlag und Blutdruck durch die allgemeinen Vergiftungsymptome (Krämpfe, Dyspnoe, später Asphyxie) in intensiver Weise beeinflußt. Es müssen daher Blutdruckversuche am kuraresierten, künstlich respirierten Tiere ausgeführt werden.

Injiziert man einem (nicht-kuraresierten) Kaninchen große Veratringaben (2,5—3,5 mg pro 1 kg Tier) in mehreren, kleinen Dosen intravenös, so erfolgt schließlich vollständige Lähmung des vasomotorischen Zentrums. Der Blutdruck sinkt auf 40—20 mm Hg; Erstickung hat nicht den geringsten steigernden Einfluß mehr auf den Druck, ebensowenig Reizung des Nervus ischiadicus. Dagegen bewirkt Kompression der Aorta sofortige Erhöhung des Druckes bis auf das normale Niveau, und diese Erhöhung kann einige Minuten lang ganz gleichmäßig erhalten bleiben — ein Beweis, daß das Herz noch leistungsfähig ist. (Die allgemeine Intoxikation auf die obige Gabe ist so schwer, daß das Leben nur mittels künstlicher Atmung einige Zeit noch erhalten werden kann.)

Kleinere Dosen Veratrin (0,4—0,8 mg pro Kilo) bringen — auch am kuraresierten und künstlich respirierten Tier — ein höchst eigentümliches, und zwar sehr wechselvolles Bild der Blutdruckkurve hervor. Unmittelbar nach der Injektion in die Vena jugularis stellt sich eine vorübergehende „Verwirrung der Zirkulation" ein: ein Auf- und Abschwanken des Blutdruckes unter Herzarhythmie, das sich nach 20—40 Sekunden zu verlieren pflegt. Dann folgt ein starkes Sinken des Blutdruckes bis auf 50—60 mm Hg. Die Drucksenkung hält gewöhnlich bis zur nächsten Injektion (ev. 30 Minuten und länger) an. Auf erneute Veratrininjektion folgt nun, entweder unmittelbar oder später, ein beträchtliches Steigen des Blutdruckes. Diesem Steigen folgt wieder Sinken des Druckes, dann erneutes Steigen etc. Die Steigerungen sind ganz verschieden in Intensität, Dauer und Rhythmus. Sie treten teils auf äußere Anlässe, sensible Reizung, Nervendurchschneidung etc., teils scheinbar spontan ein. Diese „Periode der unmotivierten, jähen Druckschwankungen" geht bei großen Dosen in die Periode der Gefäßlähmung über.

Die Pulsfrequenz ist nach Lissauer durch Veratrin nicht vermehrt; vielmehr beobachtet man bei großen Dosen regelmäßig Pulsverlangsamung. Bei der Vergiftung mit mäßigen Dosen zeigen sich außerordentliche Schwankungen der Pulsfrequenz und der Pulsgröße. Der intravenösen Injektion folgt bald eine Verlangsamung auf 60—90 Schläge. Dabei zeichnen sich diese langsamen Pulse fast immer durch ihren großen, zuweilen ganz enormen Umfang aus. Die Dauer der Pulsverlangsamung erstreckt sich auf 3—6, höchstens 10 Minuten; dann geht, zuweilen unter starker Arhythmie, die Verlangsamung in Beschleunigung über. Nicht selten wechseln Pulsverlangsamung und Pulsbeschleunigung periodisch miteinander ab. Die erwähnten jähen Blutdrucksteigerungen sind regelmäßig von Pulsbeschleunigung begleitet. In manchen Fällen traten stellenweise Herzstillstände auf, gewöhnlich periodenweise hintereinander, nach kurzer Zeit verschwindend bezw. eine gewisse Arhythmie zurücklassend.

Die plötzlichen Drucksteigerungen sind sicher zentralen Ursprungs. Sie treten beim nicht-narkotisierten Tier namentlich im Verein mit Krämpfen auf, am kuraresierten Tier auf Vagusdurchschneidung oder auf andere sensible Reize. Die starke Pulsverlangsamung ist zum Teil auf Erregung des Vaguszentrums zurückzuführen, denn in mehreren Fällen führte Vagusdurchschneidung prompte Ermäßigung der Pulsverlangsamung herbei. Aber auch nach vorheriger Atropinisierung trat Verlangsamung des Herzschlages durch Veratrin ein. Die Vagusendigungen bleiben erregbar; auch nach Vergiftung mit großen Dosen (4,2 mg pro 1 kg subkutan) brachte Vagusreizung prompten Herzstillstand hervor.

Das von Lissauer untersuchte kristallisierte Veratrin oder Cevadin, $C_{32}H_{49}NO_9$, ist in den Samen von Veratrum Sabadilla enthalten. Vera-

trum album, der weiße Nieszwurz, enthält kein Cevadin, sondern Protoveratrin, $C_{32}H_{51}NO_{11}$.

Das Protoveratrin ruft nach WATTS in Dosen von 2—3 mg subkutan am Herzen des Frosches zunächst eine vorübergehende, geringe Pulsbeschleunigung hervor. Dann folgt ein Stadium peristaltischer Bewegungen des Ventrikels, unterbrochen von diastolischen Stillständen. Nachdem dieses Stadium 5—10 Minuten gedauert, stellt sich wieder ein regelmäßiger Kontraktionsmodus ein, aber unter Halbierung des Rhythmus. Später nimmt die Schlagzahl des Ventrikels mehr und mehr ab, während die Vorhöfe noch lange regelmäßig fortarbeiten. Der Ventrikel bleibt schließlich in Systole stehen. An einem durch Muskarin stillgestellten Herzen fing auf Applikation von Protoveratrin der Ventrikel wieder zu pulsieren an, aber erst nach 5 Minuten und nur 7—8 mal in der Minute, während die Vorhöfe in Ruhe verharrten. (Das Protoveratrin verhält sich demnach dem Muskarin gegenüber nicht wie das Atropin, sondern eher wie das Physostigmin — s. dieses).

In Versuchen am WILLIAMSschen Apparat führt die primäre Pulsbeschleuuigung eine geringe, aber doch deutliche Hebung des mittleren Druckes herbei. Irgend erheblichere Giftmengen bedingen ein rasches Absinken der Pulsfrequenz auf die Hälfte und darunter, wobei das Volumen der einzelnen Pulse stark vermehrt, der mittlere Druck aber vermindert erscheint. Peristaltik und Herzstillstand kommen am isolierten Herzen in gleicher Weise wie beim Versuche in situ zur Ausbildung.

Blutdruckversuche an kuraresierten, künstlich respirierten Kaninchen, Katzen, Hunden ergaben folgendes: Auf intravenöse Injektion von 0,05—0,1 mg Protoveratrin erfolgte — bei intakten Vagis — ein rasches Abfallen des Druckes um 50—100 mg Hg. Auf seinem Minimum angelangt, erhebt sich der Druck wiederum fast plötzlich und erreicht in kurzem eine Höhe von 40—50 mm Hg über der Norm, wobei sich zugleich die Pulsfrequenz um 20—30 Schläge pro Minute vermehrt. 3—4 Minuten später nehmen Blutdruck und Pulsfrequenz weiter ab und werden dann auf längere Zeit konstant bei Werten, die häufig etwas geringer sind als die ursprünglichen. Nach vorausgegangener doppelseitiger Vagusdurchschneidung fehlt die primäre Drucksenkung; statt derselben erhebt sich der Druck allmählich um 10—70 mm Hg; in gleicher Weise nimmt auch die Pulsfrequenz zu, die einen Zuwachs bis zu 84 Schlägen pro Minute aufweisen kann. Die auffallendste Erscheinung ist, daß schon nach so kleinen Gaben von Protoveratrin die elektrische Reizung des peripheren Vagusendes keinen Herzstillstand und keine Pulsverlangsamung, wohl aber in der Regel eine erhebliche Pulsbeschleunigung zur Folge hat. Auch die reflektorische Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums ist (bei Kaninchen wenigstens) schon durch die erwähnten kleinen Dosen von Protoveratrin (bei noch hohem Druck!) aufgehoben.

Größere Dosen von Protoveratrin (0,2 mg und mehr pro 1 kg Tier) bewirken Arhythmie der Herztätigkeit mit großen, unregelmäßigen Schwankungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz, sowie in unregelmäßigen Pausen auftretende Herzstillstände (bis zur Dauer von 35 Sekunden) und unvermittelte Veränderung der Schlagfolge des Herzens (Halbierung des Rhythmus). Die Reizung der Nervi vagi ist ohne jegliche Wirkung auf Blutdruck und Pulsfrequenz; in gleicher Weise sind Reizungen sensibler Nerven oder Unterbrechung der künstlichen Atmung ohne Einfluß auf den Blutdruck. Letzterer ist gewöhnlich gegen das Ende stärker

Inj... Herz... Die Pulsarhythmie und die Herz-
gaben (... ...t — Der Einfluß des Protoveratrins auch auf
venös, ...
Zentr... mit Veratrin am isolierten Säugetier-
nicht ... an. Als Dosis, die typische Vera-
wen... 0,5 mg auf 100 ccm Blutmischung.
der ... ginnen die Amplituden der Herz-
und ... herzen ... ute) zu steigen; während der fol-
bl... g... Auf Zufuhr ... plötzlich (nach ... 5—6 Minuten) nehmen sie immer mehr zu (z. B. von 25—26 auf 30 mm), um nachher im Verlauf des Versuches allmählich abzunehmen. Das Herz verkürzt sich während des Versuches stark (ähnlich wie bei Digitalin); es verliert allmählich das Vermögen, sich normal auszudehnen, sodaß die Fußpunkte der Diastolen sich immer mehr von der Abszisse erheben. Die Pulsfrequenz wird unmittelbar nach der Giftzufuhr vorübergehend (durch 50 Sekunden) gesteigert: „Reizwirkung", ähnlich wie bei Digitalinwirkung (s. oben bei Hedbom, S. 1032.) Mit der Zunahme der Amplituden fängt die Pulszahl an, abzunehmen, und sinkt ziemlich rasch herab.

Auf große Dosen Veratrin (4—6,6 mg:100 Blutmischung) ist das Stadium der Vergrößerung der Amplituden nur ganz kurz; sehr bald macht es einem Pulsus alternans, später einem Stadium ausgesprochener Arhythmie Platz. In diesem Stadium sind die Herzbewegungen oft sehr eigentümlich gestaltet: einzelne Schläge sind nur angedeutet („missed beats" Cushnys bei Digitalinwirkung), andere sind auffallend langgezogen: wahre, wenn auch kurze (bis 3,5 Sek. dauernde) „Veratrinkurven" (s. Kap. Muskelsystem, S. 567). Die Pulsfrequenz nimmt zuerst stark ab, z. B. von 154 auf 104 (in weniger als 3 Minuten); dann steigt plötzlich die Pulsfrequenz wieder rasch an (von 79 auf 116 und mehr), während die Herztätigkeit ganz arhythmisch wird. (Es erinnert dies sehr an das „toxische", „irreguläre" Stadium der Digitalinwirkung.) Als Endwirkung ruft das Veratrin Lähmung des Herzmuskels hervor.

Literatur.

1) Rollet, Physiologie des Blutes und der Blutbewegung. In „Handbuch der Physiologie", her. von Hermann, Bd. 4. Leipzig 1880.
2) Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes. Leipzig 1893.
3) Gaskell, The contraction of cardiac muscle. In „Textbook of Physiology", her. v. Schäfer, Bd. 2 Edinburg u. London 1900.
4) Hill, The mechanism of the circulation of the blood. In „Textbook of Physiology", her. v. Schäfer, Bd 2. Edinburg u. London 1900.
5) Lahousse. v. Cyon, Bottazzi u. Fano, Richet, Carvallo, Artikel „Coeur". In „Dictionnaire de Physiologie" her. v. Richet, Bd. 4. Paris 1900.
6) Langendorff, Herzmuskel und intrakardiale Innervation. In „Ergebnisse der Physiologie", her. v. Asher u. Spiro, I. Jahrg., 2. Abt. Wiesbaden 1902.
7) Engelmann, Myogene Theorie und Innervation des Herzens. Deutsche Klinik, her. von v. Leyden u. Klemperer, Lief. 10. Wien u. Berlin 1903
8) Hofmann, Die neurogene und myogene Theorie der Herztätigkeit und die Funktion der inneren Herznerven. Schmidts Jahrbücher der gesamten Medizin, 1904, Heft 2.
9) Biedermann, Elektrophysiologie. Jena 1895.
10) Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.

11) KÖLLIKER, Handbuch der Gewebelehre, Bd. III, 6. Aufl., her. von v. EBNER. Leipzig 1902.
12) M. HEIDENHAIN, Die Struktur des menschlichen Herzmuskels. Anat. Anz., Bd. 20.
13) WEISMANN, Über die Muskulatur des Herzens beim Menschen und in der Tierreihe. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1861.
14) PRZEWOSKY, Du mode de réunion des cellules myocardiques de l'homme adulte. Arch. de sciences biolog. de St. Pétersbourg, 1893.
15) v. EBNER, Über die „Kittlinien" der Herzmuskelfasern. Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wiss., Bd. 109, III. Abt.
16) STANLEY KENT, Researches on the structure and function of the mammalian heart. Journ. of physiol., Vol. 14.
17) RETZER, Über die muskulöse Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel des Säugetierherzens. Arch. f. Anat. u. Physiol., anat. Abt., 1904.
18) BRÄUNIG, Über muskulöse Verbindungen zwischen Vorkammer und Kammer bei verschiedenen Wirbeltierherzen. ENGELMANNS Arch., 1904, Suppl.
19) KREHL, Beiträge zur Kenntnis der Füllung und Entleerung des Herzens. Abhandl. der Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss., 1891, math.-physik. Klasse, Bd. 18.
20) HIS jun., Die Entwicklung des Herznervensystems bei Wirbeltieren. Abhandl. der Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss., 1893, math.-physik. Klasse, Bd. 19.
21) HIS jun. und E. ROMBERG, Beiträge zur Herzinnervation. Fortschr. d. Med., Bd. 8.
22) HOFMANN, Beiträge zur Lehre von der Herzinnervation. PFLÜGERS Archiv, Bd. 72.
23) HOFMANN, Das intrakardiale Nervensystem des Frosches. Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch., 1902.
24) SMIRNOW, Zur Frage von der Endigung der motorischen Nerven in den Herzmuskeln der Wirbeltiere. Anat. Anz., Bd. 18.
25) L. GERLACH, Über die Nervenendigungen in der Muskulatur des Froschherzens. In.-Diss., Berlin 1876.
26) HEYMANS u. DEMOOR, Etude de l'innervation du coeur des vertébrés à l'aide de la méthode de GOLGI. Mém. de l'Acad. de Belg., T. 13, 1895.
27) DOGIEL, Die Ganglienzellen des Herzens bei verschiedenen Tieren und beim Menschen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 14.
28) DOGIEL, Die Nervenzellen des Herzventrikels beim Frosche. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 21.
29) DOGIEL, Beitrag zur vergleichenden Anatomie und Physiologie des Herzens. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 43.
30) DOGIEL, Die sensiblen Nervenendigungen im Herzen und in den Blutgefäßen der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 52.
31) DOGIEL, Zur Frage über den feineren Bau der Herzganglien des Menschen und der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 53.
32) DOGIEL u. TUMÄNZEW, Zur Lehre über das Nervensystem des Herzens. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 36.
33) KASEM-BECK, Über das Vorkommen von Ganglien und einzelnen Nervenzellen auf den Herzventrikeln der Menschen, der Säugetiere und Vögel. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1887, No. 42.
34) VIGNAL, Recherches sur l'appareil ganglionnaire du coeur des vertébrés. Arch. de physiol., 1881.
35) BERKLEY, On complex nerve terminations and ganglion cells in the muscular tissue of the heart ventricle. Anat. Anz., Bd. 9.
36) JACQUES, Recherches sur les nerfs du coeur. Journ. de l'anat. et de la physiol., 1894.
37) SCHWARTZ, Über die Lage der Ganglienzellen im Herzen der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 53.
38) EISENLOHR, Über die Nerven und Ganglienzellen des menschlichen Herzens. In.-Diss., München 1886.
39) STEPHAN HALES, Statical essays. London 1733.
40) HARVEY, An anatomical dissertation upon the movements of the heart. Canterbury 1894.
41) v. HALLER, Elementa physiologiae corporis humani, T. I. Lausanne 1757.
42) v. HALLER, Experimenta de cordis motu a stimulo nato. Opera minora, T. I. Lausanne 1762.
43) MAREY, Physiologie médicale de la circulation du sang. Paris 1863.
44) MAREY, Circulation du sang. Paris 1881.
45) LUDWIG, Über den Bau und die Bewegungen der Herzventrikel. Zeitschr. f. ration. Med., 1849.

46) BIDDER, Über funktionell verbundene und räumlich getrennte Nervenzentren im Froschherzen. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1852.
47) STANNIUS, Zwei Reihen physiologischer Versuche. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1852.
48) R. HEIDENHAIN, Disquisitiones de nervis organisque centralibus cordis. In.-Diss., Berlin 1854.
49) R. HEIDENHAIN, Erörterungen über die Bewegungen des Froschherzens. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1858.
50) BOWDITCH, Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, 1871, math.-physik. Klasse.
51) BERNSTEIN, Über den Sitz der automatischen Erregung im Froschherzen. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1876, S. 385.
52) ECKHARD, Ein Beitrag zur Theorie der Ursachen der Herzbewegung. ECKHARDs Beiträge, Bd. 1.
53) ECKHARD, Einige neue Beobachtungen über die Herznerven. ECKHARDs Beiträge, Bd. 7.
54) ECKHARD, Erregung des durch Vagusreizung zum Stillstand gebrachten Herzens. ECKHARDs Beiträge, Bd. 10.
55) HOFFA u. LUDWIG, Einige neue Versuche über Herzbewegung. Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 9.
56) LUDWIG u. LUCHSINGER, Zur Physiologie des Herzens. PFLÜGERS Archiv, Bd. 25.
57) BUDGE, Die Abhängigkeit der Herzbewegung vom Rückenmark und Gehirn. Arch. f. Heilk., Bd. 5.
58) GAULE, Die Leistungen des entbluteten Froschherzens. DUBOIS Archiv, 1878.
59) GOLTZ, Über die Bedeutung der sogenannten automatischen Bewegungen des überlebenden Froschherzens. VIRCHOWS Archiv, Bd. 21.
60) AUBERT, Untersuchungen über die Irritabilität und Rhythmizität des nervenhaltigen und nervenlosen Froschherzens. PFLÜGERS Archiv, Bd. 24.
61) LUCIANI, Eine periodische Funktion des isolierten Froschherzens. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, 1873, math.-physik. Klasse.
62) MERUNOWICZ, Über die chemischen Bedingungen für die Entstehung des Herzschlages. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, 1875, math.-physik. Klasse.
63) SCHIFF, Der Modus der Herzbewegung. Arch. f. Heilk., Bd. 9.
64) KRONECKER, Das charakteristische Merkmal der Herzmuskelbewegung. Festschrift f. LUDWIG. Leipzig 1874.
65) KRONECKER u. MAYS, Über die Änderungen der Leistungsfähigkeit und der Erregbarkeit des ermüdenden Froschherzens. DUBOIS Archiv, 1883.
66) KRONECKER u. SCHMEY, Das Koordinationszentrum der Herzkammerbewegungen. Sitzungsber. d. Preuß. Akad. d. Wiss. zu Berlin, 1884, physik.-math. Klasse.
67) KRONECKER, Innervation des Säugetierherzens. Verh. der Naturf.-Vers., 1901.
68) BARBERA, Ein Gefäßnervenzentrum im Hundeherzen. Zeitschr. f. Biol, Bd. 36.
69) LOMAKINA, Über Bedeutung und Verlauf der Herznerven. Zeitschr. f. Biol., Bd. 39.
70) V. FREY, Die Tätigkeit des Herzens in ihren physiologischen Beziehungen. Verh. d. Naturf.-Vers, 1898.
71) LANGENDORFF, Studien über Rhythmik und Automatie des Froschherzens. DUBOIS Archiv, 1884, Suppl.
72) LANGENDORFF, Zur Lehre von der Rhythmizität des Herzmuskels. PFLÜGERS Archiv, Bd. 57.
73) LANGENDORFF, Die Reaktion des Herzmuskels auf Dauerreize. PFLÜGERS Archiv, Bd. 61.
74) LANGENDORFF, Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 61, Bd. 66, Bd. 70.
75) LANGENDORFF, Zur Kenntnis des Blutlaufes in den Kranzgefäßen des Herzens. PFLÜGERS Archiv, Bd. 78.
76) LANGENDORFF, Über das Wogen und Flimmern des Herzens. PFLÜGERS Archiv, Bd. 70.
77) LANGENDORFF, Zur Kenntnis des Blutlaufs in den Kranzgefäßen des Herzens. PFLÜGERS Archiv, Bd. 78.
78) HAGEN, Einige Versuche über die Rhythmizität des Herzmuskels. In.-Diss., Rostock 1896.
79) FONROBERT, Über die elektrische Reizung des Herzens. In.-Diss., Rostock 1895.
80) NAWROCKI, Über den Einfluß der Temperatur auf die Tätigkeit des Säugetierherzens. In.-Diss., Rostock 1896.

81) Strecker, Über das Sauerstoffbedürfnis des ausgeschnittenen Säugetierherzens. Pflügers Archiv, Bd. 80.
82) Rusch, Experimentelle Studien über die Ernährung des isolierten Säugetierherzens. Pflügers Archiv, Bd. 73.
83) Maass, Über die Gefäßnerven des Herzens. Pflügers Archiv, Bd. 71.
84) Maass, Experimentelle Untersuchungen über die Innervation der Kranzgefäße des Herzens. Pflügers Archiv, Bd. 74.
85) Marchand, Beiträge zur Kenntnis der Reizwelle und Kontraktionswelle des Herzmuskels. Pflügers Archiv, Bd. 15.
86) Marchand, Der Verlauf der Reizwelle des Ventrikels bei Erregung desselben vom Vorhof aus. Pflügers Archiv, Bd. 17.
87) Kaiser, Untersuchungen über die Ursache der Rhythmizität der Herzbewegungen. Habilitationsschrift, Heidelberg 1893. — Ferner: Zeitschr. f. Biol., Bd. 30 u. 32.
88) Kaiser, Über die Ursachen des durch den konstanten Strom an der Froschherzspitze ausgelösten rhythmischen Kontraktionen. Zeitschr. f. Biol., Bd. 32.
89) Walther, Zur Lehre vom Tetanus des Herzens. Pflügers Archiv, Bd. 78.
90) Hofmann, Studien über den Tetanus. Pflügers Archiv, Bd. 93.
91) Rouget, Le tétanos du coeur. Arch. de physiol., 1894.
92) Bätke, Über das Flimmern des Kaltblüterherzens. Pflügers Archiv, Bd. 71.
93) Fredericq, La pulsation du coeur chez le chien. Arch. de biol., T. 8.
94) Fredericq, Sur le tracé cardiographique et la nature de la systole ventriculaire. Bull. de l'Acad. de Belg., 1887.
95) Fredericq, Über das Kardiogramm und den Klappenschluß am Anfang der Aorta. Zentralbl. f. Physiol., 1888, No. 1.
96) Fredericq, Die Deutung des menschlichen Kardiogramms und Sphygmogramms. Zentralbl. f. Physiol., 1891, No. 19.
97) Tigerstedt u. Strömberg, Der Venensinus des Froschherzens, physiologisch untersucht. Mitteil. a. d. physiol. Labor. zu Stockholm, 1888.
98) Tigerstedt, Über die Bedeutung der Vorhöfe für die Rhythmik der Ventrikel des Säugetierherzens. Dubois Archiv, 1874.
99) Tigerstedt, Über die Ernährung des Säugetierherzens. Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 2 u. 5.
100) Tigerstedt, Der Verschluß der Kranzarterien des Herzens. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 9, S. 545.
101) Tigerstedt, Intrakardialer Druck und Herzstoß. In „Ergebnisse der Physiologie", I. Jahrg., 2. Abt. Wiesbaden 1902.
102) Vintschgau, Die Folgen einer linearen Längsquetschung des Froschherzens. Pflügers Archiv, Bd. 76.
103) Trendelenburg, Zur Frage der rhythmischen Tätigkeit des Herzmuskels bei Durchleitung konstanter Ströme. Pflügers Archiv, Bd. 82.
104) Neumann, Untersuchungen über die Wirkung galvanischer Ströme auf das Frosch- und Säugetierherz. Pflügers Archiv, Bd. 39.
105) Waller u. Reid, On the action of the excised mammalian heart. Philos. Transact., Vol. 178.
106) Waller u. Reid, On the electromotive changes connected with the beat of mammalian heart. Philos. Transact., Vol. 180.
107) Marey, Des mouvements, que produit le coeur, lorsqu'il est soumis à des excitations artificielles. Compt. rend., T. 82.
108) Marey, Recherches sur les excitations électriques du coeur. Journ. de l'anat. et de la physiol., 1877.
109) Marey, Sur l'effet des excitations électriques appliquées au tissu musculaire du coeur. Compt. rend., T. 89.
110) Gley, Recherches sur la loi de l'inexcitabilité périodique du coeur chez les mammifères. Arch. de physiol., 1889.
111) Gley, Nouvelles expériences relatives à l'inexcitabilité périodique du coeur des mammifères. Arch. de physiol., 1890.
112) Gley, Contribution à l'étude des mouvements rhythmiques des ventricules cardiaques. Arch. de physiol., 1891.
113) Dastre, Recherches sur les lois de l'activité du coeur. Journ. de l'anat. et de la physiol., 1882.
114) Dastre u. Marcacci, Le legge dell' ineccitabilità cardiaca. Arch. p. l. scienze med., 1882.
115) Dastre u. Morat, Excitation électrique de la pointe du coeur. Compt. rend., T. 89.
116) Klug, Beiträge zur Physiologie des Herzens. Dubois Archiv, 1881.

117) FREYBERG, Über die Automatie des Säugetierherzens. In.-Diss., Halle 1897.
118) EINTHOVEN, Über die Form des menschlichen Elektrokardiogramms. PFLÜGERS Archiv, Bd. 60.
119) v. BASCH, Über die Erhöhung der Erregbarkeit des Herzens durch wiederholte elektrische Reize. DUBOIS Archiv, 1880.
120) LAUDER-BRUNTON u. CASH, On the effect of electrical stimulation of the frogs heart. Proc. of the Royal Soc., Vol. 35.
121) FOSTER u. DEW-SMITH, The effects of the constant current on the heart. Journ. of anat. a. physiol., Vol. 10.
122) BOTTAZZI, Sur la rhythmicité du mouvement du coeur et sur ses causes. Arch. ital. de Biol., T. 31.
123) BOHR u. HENRIQUES, Über die Blutmenge, welche den Herzmuskel durchströmt. Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 5.
124) PORTER, On the cause of the heart beat. Journ. of exper. med., Vol. 2.
125) PORTER, Über die Frage eines Koordinationszentrums im Herzventrikel. PFLÜGERS Archiv, Bd. 55.
126) PORTER, The recovery of the heart from fibrillary contraction. Amer. journ. of physiol., Vol. 1.
127) PORTER, A new method for the study of the isolated mammalian heart. Amer. journ. of physiol., Vol. 1.
128) PORTER, The coordination of the ventricles. Amer. journ. of physiol., Vol. 2.
129) PORTER, The influence of the heart-beat on the flow of blood through the walls of the heart. Amer. journ. of physiol., Vol. 2.
130) PORTER, Researches on the filling of the heart. Journ. of physiol., Vol. 13.
131) MAC WILLIAM, Fibrillar contractions of the heart. Journ. of physiol., Vol. 8.
132) MAC WILLIAM, On the rhythm of the mammalian heart. Journ. of physiol., Vol. 9.
133) MAC WILLIAM, On the phenomena of inhibition in the mammalian heart. Journ. of physiol., Vol. 9.
134) L. HILL, The influence of the force of gravity on the circulation of the blood. Journ. of physiol., Vol. 18.
135) HAYCRAFT u. PATTERSON, The changes in shape and position of the heart during the cardiac cycle. Journ. of physiol., Vol. 19.
136) BAYLISS u. STARLING, Electromotive phenomena of the mammalian heart. Proc. of the Royal Soc., Vol. 50.
137) BAYLISS u. STARLING, On some points in the innervation of the mammalian heart. Journ. of physiol., Vol. 13.
138) STEWART, The outpout of the heart. Journ. of physiol., Vol. 22.
139) STEWART, The influence of temperature and of endocardiac pressure on the heart. Journ. of physiol., Vol. 13.
140) TUNNICLIFFE, On the effect of a diastolic load on the diastolic expansion of the frogs heart. Journ. of physiol., Vol. 20.
141) BOTTAZZI, The oscillations of the auricular tonus in the batrachian heart, with a theory on the function of sarcoplasma in muscular tissues. Journ. of physiol., Vol. 21.
142) FANO u. BODANO, Sulla fisiologia del cuore embrionale del pollo nei primi stadi dello sviluppo. Arch. p. l. scienze med., 1890.
143) FANO, Über Tonusschwankungen der Atrien des Herzens von Emys europaea. Festschr. f. LUDWIG. Leipzig 1887.
144) FISCHEL, Über Tonusveränderungen und die anderen, graphisch an den vier Abteilungen des Säugetierherzens bei elektrischer Reizung desselben zu ermittelnden Erscheinungen. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 39.
145) NEWELL-MARTIN, The direct influence of gradual variations of temperature upon the rate of beat of the dogs heart. Philos. Transact., Vol. 174.
146) NEWELL-MARTIN u. APPLEGARTH, On the temperature limits of the vitality of the mammalian heart. Stud. from the JOHN HOPKINS university, Vol. 4.
147) NEWELL-MARTIN u. SEDGWICK, Observations on the mean pressure and the characters of the pulse wave in the coronary arteries of the heart. Journ. of physiol., Vol. 3.
148) BEZOLD u. STEZICKY, Von dem Einflusse des intrakardialen Blutdruckes auf die Häufigkeit der Herzschläge. Unters. a. d. physiol. Labor. zu Würzburg, 1867.
149) NAWROCZKY, Über den Einfluß des Blutdruckes auf die Häufigkeit der Herzschläge. Festschr. f. LUDWIG. Leipzig 1874.
150) TSCHIRIEW, Über den Einfluß der Blutdruckschwankungen auf den Herzrhythmus. DUBOIS Archiv, 1877.

151) WOODWORTH, Maximal contraction, „staircaise“ contraction, refractory period and compensatory pause. Amer. journ. of physiol., Vol. 8.
152) HOWELL and DONALDSON, Experiments upon the heart of the dog with reference to the maximum volume of blood sent out by the left ventricle in a single beat, and the influence of variations in venous pressure, arterial pressure and puls-rate upon the work done by the heart. Philos. Transact., Vol. 175.
153) SEWALL and DONALDSON, On the influence of variations of intracardiac pressure upon the inhibitory action of the vagus nerve. Journ. of physiol., Vol. 3.
154) CUSHNY and MATTHEWS, On the effects of electrical stimulation of the mammalian heart. Journ. of physiol., Vol. 21.
155) CUSHNY, On periodic variations in the contractions of the mammalian heart. Journ. of physiol., Vol. 25.
156) ROY, On the influences which modify the work of the heart. Journ. of physiol., Vol. 1.
157) ROY and ADAMI, Contributions to the physiology and pathology of the mammalian heart. Philos. Transact., Vol. 183.
158) ROY und ADAMI, Heart beat and pulse wave. Practit., Vol. 44 u. 55.
159) ROLLESTON, Observations on the endocardial pressure. Journ. of physiol., Vol. 8.
160) STEFANI, Cardiovolume, pression péricardiaque et activité de la diastole. Arch. ital. de Biol., T. 18.
161) PICKERING, Observations on the physiology of the embryonic heart. Journ. of physiol., Vol. 14.
162) MAC WILLIAM, On the structure and rhythm of the heart in fishes. Journ. of physiol., Vol. 6.
163) STRAUB, Toxikologische Untersuchungen am Selachierherzen. Zeitschr. f. Biol., Bd. 42.
164) STRAUB, Zur Physiologie des Aplysienherzens. PFLÜGERS Archiv, Bd. 86 u. 103.
165) WENCKEBACH, Die Arhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionstörungen des Herzens. Leipzig 1903.
166) WENCKEBACH, Zur Analyse des unregelmäßigen Pulses. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 39.
167) WENCKEBACH, Über die Dauer der kompensatorischen Pause nach Reizung der Vorkammer des Säugetierherzens. ENGELMANNS Archiv, 1903.
168) O. FRANK, Zur Dynamik des Herzmuskels. Habilitationsschrift, München 1895 und Zeitschr. f. Biol., Bd. 32.
169) O. FRANK, Ein experimentelles Hilfsmittel für eine Kritik der Kammerdruckkurven. Zeitschr. f. Biol., Bd. 35.
170) O. FRANK, Gibt es echten Herztetanus? Zeitschr. f. Biol., Bd. 38.
171) O. FRANK, Isometrie und Isotonie des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol., Bd. 38.
172) O. FRANK, Verlangsamung und Beschleunigung des Herzschlages. Sitzungsber. d. Münch. Morph.-Physiol. Ges., 1897.
173) O. FRANK, Die Arbeit des Herzens und ihre Bestimmung durch den Herzindikator. Sitzungsber. d. Morph.-Physiol. Ges. München, 1898.
174) O. FRANK, Einfluß der Häufigkeit des Herzschlages auf den Blutdruck. Zeitschrift f. Biol, Bd. 41.
175) O. FRANK, Eine Vorrichtung zur photographischen Registrierung von Bewegungsvorgängen. Zeitschr. f. Biol., Bd. 41.
176) O. FRANK, Kritik der elastischen Manometer. Zeitschr. f. Biol., Bd. 44.
177) O. FRANK, Theorie des Kolbenmanometers. Zeitschr. f. Biol., Bd. 45.
178) O. FRANK, Prinzipien zur Konstruktion von Schreibhebeln. Zeitschr. f. Biol., Bd. 45.
179) v. KRIES, Über die Bestimmung des Mitteldruckes durch die Quecksilbermanometer. DUBOIS Archiv, 1878.
180) HÜRTHLE, Beiträge zur Hämodynamik. PFLÜGERS Archiv, Bd. 43, 44, 47, 55, 72.
181) WHITE, Vergleich der Wirkungsart von KRONECKERS Herzperfusionskanüle mit WILLIAMS Modifikation derselben. Zeitschr. f. Biol., Bd. 35.
182) SCHILLINA, Vergleich von LUDWIGS Kymographen mit HÜRTHLES Tonographen. Zeitschr. f. Biol., Bd. 38.
183) TSCHUEWSKY, Vergleichende Bestimmungen der Angaben des Quecksilber- und des Federmanometers in bezug auf den mittleren Blutdruck. PFLÜGERS Archiv, Bd. 72.
184) HÜRTHLE, Über die Leistungen des Tonographen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 82.
185) ENGELMANN, Neuere Methoden zur Untersuchung der Herztätigkeit. ENGELMANNS Archiv, 1900.
186) HERING, Methode zur Isolierung des Herz-Lungen-Koronarkreislaufes bei unblutiger Ausschaltung des ganzen Zentralnervensystems. PFLÜGERS Archiv, Bd. 72.

187) Knoll, Graphische Versuche an den vier Abteilungen des Säugetierherzens. Sitzungsber. d. Wiener Akad., Bd. 103, III. Abt.
188) Siewert, Über ein Verfahren der manometrischen Registrierung der Zusammenziehungen des isolierten Säugetierherzens. Pflügers Archiv, Bd. 102.
189) Hoffmann, Apparat zur Erhaltung einer künstlichen Zirkulation am überlebenden Froschherzen. Pflügers Archiv, Bd. 100.
190) Newell-Martin, A new method of studying the mammalian heart. Stud. from the John Hopkins University, 1881, Vol. 2.
191) Gaskell, On the rhythm of the heart of the frog and on the nature of the action of the vagus nerve. Philos. Transact., Vol. 173.
192) Gaskell, On the innervation of the heart, with especial reference to the heart of the tortoise. Journ. of physiol., Vol. 4.
193) Gaskell, On the tonicity of the heart and blood vessels. Journ. of physiol., Vol. 3.
194) Gaskell, On the structure, distribution and function of the nerves which innervate the visceral and vascular systems. Journ. of physiol., Vol. 7.
195) Gaskell u. Gadow, The anatomy of the cardiac nerves in certain cold-blooded vertebrates. Journ. of physiol., Vol. 5.
196) François-Franck u. Gaskell, The nervous mechanism, by which the heartbeat is regulated and maintained. Trans. Internat. Med. Congr., London 1881, Vol. 1.
197) Engelmann, Über die Leitung der Erregung im Herzmuskel. Pflügers Archiv, Bd. 11.
198) Engelmann, Der Bulbus aortae des Froschherzens. Pflügers Archiv, Bd. 29.
199) Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. I. Die Suspensionsmethode. Pflügers Archiv, Bd. 52.
200) Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. II. Über die Leitung der Bewegungsreize im Herzen. Pflügers Archiv, Bd. 56.
201) Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. III. Refraktäre Phase und kompensatorische Ruhe in ihrer Bedeutung für den Herzrhythmus. Pflügers Archiv, Bd. 59.
202) Engelmann, Über den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. Pflügers Archiv, Bd. 65.
203) Engelmann, Über den myogenen Ursprung der Herztätigkeit und über automatische Erregbarkeit als normale Eigenschaft peripherischer Nervenfasern. Pflügers Archiv, Bd. 65.
204) Engelmann, Über die Wirkungen der Nerven auf das Herz. Engelmanns Archiv, 1900.
205) Engelmann, Über die bathmotropen Wirkungen der Herznerven. Engelmanns Archiv, 1902, Suppl.
206) Engelmann, Die Unabhängigkeit der inotropen Nervenwirkungen von der Leitungsfähigkeit des Herzens für motorische Reize. Engelmanns Archiv, 1902.
207) Engelmann, Weitere Beiträge zur näheren Kenntnis der inotropen Wirkungen der Herznerven. Engelmanns Archiv, 1902.
208) Engelmann, Über die physiologischen Grundvermögen der Herzmuskelsubstanz und die Existenz bathmotroper Herznerven. Engelmanns Archiv, 1903.
209) Engelmann, Der Versuch von Stannius und seine Deutung. Engelmanns Archiv, 1903.
210) Engelmann, Versuche über irreziproke Reizleitung in Muskelfasern. Pflügers Archiv, Bd. 62.
211) Krehl u. Romberg, Über die Bedeutung des Herzmuskels und der Herzganglien für die Herztätigkeit des Säugetiers. Arch. für exper. Pharmakol., Bd. 30.
212) His jun., Die Tätigkeit des embryonalen Herzens und seine Bedeutung für die Lehre der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arb. d. Med. Klinik zu Leipzig, 1893.
213) H. E. Hering, Über die gegenseitige Abhängigkeit der Reizbarkeit, der Kontraktilität und des Leitungsvermögens der Muskelfasern. Pflügers Archiv, Bd. 80.
214) Hering, Über die gleichsinnige Änderung der Schlagfrequenz und der refraktären Phase des menschlichen Herzens. Pflügers Archiv, Bd. 89.
215) Hering, Über die vermeintliche Existenz bathmotroper Herznerven. Pelügers Archiv, Bd. 92.
216) Hering, Zur experimentellen Analyse der Unregelmäßigkeiten des Herzschlags. Pflügers Archiv, Bd. 82.
217) Hering, Die myoerethischen Unregelmäßigkeiten des Herzens. Prag. med. Woch., 1901, No. 1.

218) HERING, Bemerkungen zur Erklärung des unregelmäßigen Pulses. Prag. med. Woch., 1902, No. 2.
219) HERING, Über die Wirksamkeit der Nerven auf das durch RINGERsche Lösung sofort oder mehrere Stunden nach dem Tode wiederbelebte Säugetierherz. PFLÜGERs Archiv, Bd. 99.
220) HERING, Sind zwischen dem extrakardialen Teil der zentrifugalen Herznerven und der Herzmuskulatur Ganglienzellen eingeschaltet? PFLÜGERs Archiv, Bd. 99.
221) HERING, Über die Erregungsleitung zwischen Vorkammer und Kammer des Säugetierherzens. PFLÜGERs Archiv, Bd. 107.
222) HERING, Nachweis der Automatie der mit den Vorhöfen bezw. Vorhofsresten in Verbindung stehenden Kammern bezw. Verbindungsfasern des Säugetierherzens durch Auslösung ventrikulärer Extrasystolen. PFLÜGERs Archiv, Bd. 107.
223) HERING, Der Accelerans cordis beschleunigt die unabhängig von den Vorhöfen schlagenden Kammern des Säugetierherzens. PFLÜGERs Archiv, Bd. 107.
224) HERING, Nachweis, daß das HISsche Übergangsbündel Vorhof und Kammer des Säugetierherzens funktionell verbindet. PFLÜGERs Archiv, Bd. 108.
225) HERING, Über die unmittelbare Wirkung des Accelerans und Vagus auf automatisch schlagende Abschnitte des Säugetierherzens. PFLÜGERs Archiv, Bd. 108.
226) HERING, Einiges über die Ursprungsreize des Säugetierherzens und ihre Beziehung zum Accelerans. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 19, No. 5.
227) FRIEDENTHAL, Die Entfernung aller extrakardialer Herznerven bei Säugetieren. ENGELMANNs Archiv, 1902.
228) FRIEDENTHAL, Über reflektorischen Herztod bei Menschen und Tieren. ENGELMANNs Archiv, 1901.
229) FRIEDENTHAL, Über die Beziehungen zwischen Herz und Zentralnervensystem. ENGELMANNs Archiv, 1901.
230) FRIEDENTHAL, Beitrag zur Frage nach den Beziehungen des Nervensystems zum Automatismus des Herzens. Zentralbl. f. Physiol., 1901, S. 619.
231) MUNK, Zur Mechanik der Herztätigkeit. DUBOIS Archiv, 1878.
232) EWALD, Ein Beitrag zur Lehre von der Erregungsleitung zwischen Vorhof und Ventrikel des Froschherzens. PFLÜGERs Archiv, Bd. 91.
233) SCHLÜTER, Die Reizleitung im Säugetierherzen. PFLÜGERs Archiv, Bd. 89.
234) TRENDELENBURG, Untersuchungen über das Verhalten des Herzmuskels bei rhythmischer elektrischer Reizung. ENGELMANNs Archiv, 1903.
235) TRENDELENBURG, Über den Wegfall der kompensatorischen Ruhe am spontan schlagenden Froschherzen. ENGELMANNs Archiv, 1903.
236) MUSKENS, Über Reflexe von der Herzkammer auf das Herz des Frosches. PFLÜGERs Archiv, Bd. 66.
237) v. CYON, Myogen oder Neurogen? PFLÜGERs Archiv, Bd. 88.
238) v. BASCH, Herzrhythmik und Herzarhythmie. PFLÜGERs Archiv, Bd. 101.
239) DONDERS, Zur Physiologie des Nervus vagus. PFLÜGERs Archiv, Bd. 1.
240) v. BEZOLD, Untersuchungen über die Innervation des Herzens. Leipzig 1863.
241) v. BEZOLD u. BEVER, Untersuchungen über die Herz- und Gefäßnerven der Säugetiere. Unters. a. d. physiol. Labor. zu Würzburg, 1867.
242) GOLTZ, Vagus und Herz. VIRCHOWs Archiv, Bd. 26.
243) COATS, Wie ändert sich durch die Erregung des Nervus vagus die Arbeit und die inneren Reize des Herzens. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, 1869, math.-physik. Klasse.
244) NUEL, Über den Einfluß der Vagusreizung auf die Herzkontraktion beim Frosche. PFLÜGERs Archiv, Bd. 9.
245) R. HEIDENHAIN, Untersuchungen über den Einfluß des Nervus vagus auf die Herztätigkeit. PFLÜHERs Archiv, Bd. 27.
246) SCHMIEDEBERG, Über die Innervationsverhältnisse des Hundeherzens. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, 1870, math.-physik. Klasse.
247) BAXT, Über die Stellung des Nervus vagus zum Nervus accelerans cordis. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, 1875, math.-physik. Klasse.
248) STRICKER u. WAGNER, Untersuchungen über die Ursprünge und die Funktion der beschleunigenden Herznerven. Wien. Med. Jahrb., 1878.
249) STEINER, Zur Innervation des Froschherzens. DUBOIS Archiv, 1874.
250) TIMOFEEW, Über den Tonus der beschleunigenden Nerven des Herzens. Ref. Zentralbl. f. Physiol., 1889, S. 235.
251) KNOLL, Über die Wirkungen des Herzvagus bei Warmblütern. PFLÜGERs Archiv, Bd. 67.
252) KNOLL, Über den Einfluß des Herzvagus auf die Zusammenziehungen der Vena cava superior beim Säugetier. PFLÜGERs Archiv, Bd. 68.
253) LÖWIT, Beiträge zur Kenntnis der Innervation des Froschherzens. PFLÜGERs Archiv, Bd. 23, 25, 28 u. 29.

254) Löwit, Über die Gegenwart von Ganglienzellen im Bulbus aortae des Froschherzens. Pflügers Archiv, Bd. 31.
255) Pawlow, Über den Einfluß des Vagus auf die Arbeit der linken Herzkammer. Dubois Archiv, 1887.
256) Pawlow, Über die zentrifugalen Nerven des Herzens. Dubois Archiv, 1887.
257) Dogiel u. Grabe, Über die Wechselwirkung der Nervi vagi auf das Herz. Dubois Archiv, 1901.
258) Esslemont, Über die Innervation des Herzens. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 46.
259) Muhm, Wirkung des Vagus u. Accelerans auf das Säugetierherz. Engelmanns Archiv, 1901.
260) Bowditch, Inhibition in the mammalian heart. Journ. of physiol., Vol. 9.
261) Bayliss u. Starling, On some points in the innervation of the mammalian heart. Journ. of physiol., Vol. 13.
262) Lim Boon Keng, On the nervous supply of the dogs heart. Journ. of physiol., Vol. 14.
263) Sherhey, Zur Lehre von der Herzinnervation. Dubois Archiv, 1880.
264) Woolridge, Über die Funktion der Kammernerven des Säugetierherzens. Dubois Archiv, 1883.
265) Reid Hunt, Direct and reflex acceleration of the mammalian heart. Amer. journ. of physiol., Vol. 2.
266) Hofmann, Über die Funktion des Scheidewandnerven des Froschherzens. Pflügers Archiv, Bd. 60.
267) Hofmann, Über den Zusammenhang der Durchschneidung des Nervus vagus mit degenerativen und entzündlichen Veränderungen am Herzmuskel. Virchows Archiv, Bd. 150.
268) Funke, Über die nach Durchschneidung der extrakardialen Nerven auftretenden Veränderungen im Herzmuskel. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 20.
269) Fantino, Veränderungen des Myokardiums nach Durchschneidung der Nervi extracardiaci. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1888.
270) Schlaternikoff u. Friedenthal, Über den Ursprung und den Verlauf der herzhemmenden Fasern. Engelmanns Archiv, 1902.
271) Ludwig u. Cyon, Die Reflexe eines der sensiblen Nerven des Herzens auf die motorischen der Blutgefäße. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, 1866, math.-physik. Klasse.
272) Bayliss, On the physiology of the depressor nerve. Journ. of physiol., Vol. 14.
273) Köster u. Tschermak, Über den Nervus depressor als Reflexnerv der Aorta. Pflügers Archiv, Bd. 93.
274) Hirsch und Stadler, Experimentelle Untersuchungen über den Nervus depressor. Deutsch. Archiv f. klin. Med., Bd. 81.
275) Löb und Magnus, Die Form der Kammerhöhlen des systolischen und diastolischen Herzens. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 50.
276) Rothberger, Über die postmortalen Formveränderungen des Herzens. Pflügers Archiv, Bd. 99 u. 104.
277) Mosso und Pagliani, Über die postmortalen Formveränderungen des Herzens. Pflügers Archiv, Bd. 101.
278) Heubel, Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Herzmuskelstarre. Pflügers Archiv, Bd. 45.
279) Kubliako, Über die Wiederbelebung des Herzens. Pflügers Archiv, Bd. 90 und 97.
280) Kubliako, Versuche am isolierten Vogelherzen. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 15, No. 20.
281) Velich, Kritische und experimentelle Studien über die Wiederbelebung von tierischen und menschlichen Leichen entnommenen Herzen. Münch. Med. Woch., 1903, No. 33.
282) Goltz und Gaule, Über die Druckverhältnisse im Inneren des Herzens. Pflügers Archiv, Bd. 17.
283) De Jager, Über die Saugkraft des Herzens. Pflügers Archiv, Bd. 30.
284) Tigerstedt, Studien über die Blutverteilung im Körper. Skandin. Arch. f. Physiol., Bd. 3.
285) Johansson und Tigerstedt, Über die gegenseitigen Beziehungen des Herzens und der Gefäße. Skandin. Arch. f. Physiol., Bd. 2.
286) Stolnikoff, Die Eichung des Blutstromes in der Aorta des Hundes. Dubois Archiv, 1886.
287) Zuntz, Eine neue Methode zur Messung der zirkulierenden Blutmenge und der Arbeit des Herzens. Pflügers Archiv, Bd. 55.

288) Buchey, Über die Herzfüllung während des Lebens und nach dem Tode. Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 28.
289) Heitler, Experimentelle Studien über Volumänderungen des Herzens. Zentralblatt f. inn. Med. 1903, No. 26.
290) S. Mayer, Über die Erscheinungen im Kreislaufapparate nach zeitweiliger Verschließung der Aorta. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 79, III. Abt.
291) v. Basch, Über den Einfluß des gereizten N. splanchnicus auf den Blutstrom etc. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, 1875, math.-physik. Klasse.
292) Tschiriew, Über den Einfluß der Blutdruckschwankungen auf den Herzrhythmus. Dubois Archiv, 1877.
293) Stricker, Untersuchungen über die Ausbreitung der tonischen Gefäßnervenzentren im Rückenmark des Hundes. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 75, III. Abt.
294) Johansson, Die Reizung der Vasomotoren nach der Lähmung der zerebrospinalen Herznerven. Dubois Archiv, 1891.
295) Brücke, Physiologische Bemerkungen über die Arteriae coronariae cordis. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 14, II. Abt.
296) Porter, On the results of ligation of the coronary arteries. Journ. of physiol., Vol. 15.
297) Porter, Der Verschluß der Koronararterien ohne Verletzung. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 9, S. 481 und Bd. 10, S. 576.
298) Porter, Further researches on the closure of the coronary arteries. Journ. of exper. med., Vol. 1.
299) Schirrmacher, Über den Einfluß der Strömungsgeschwindigkeit in den Kranzarterien des isolierten Säugetierherzens auf Stärke und Frequenz des Herzschlages. In.-Diss., Rostock 1901.
300) Magrath and Kennedy, On the relation of the volume of the coronary circulation to the frequency and force of the ventricular contraction in the isolated heart of the cat. Journ. of exper. med., Vol. 2.
301) Kronecker und Mc. Guire, Über die Speisung des Froschherzens. Dubois Archiv, 1878.
302) Saltet, Über die Ursachen der Ermüdung des Froschherzens. Dubois Archiv, 1882.
303) Stienon, Die Beteiligung der einzelnen Stoffe des Serums an der Erzeugung des Herzschlages. Dubois Archiv, 1878.
304) Martius, Die Erschöpfung und Ernährung des Froschherzens. Dubois Archiv, 1882.
305) Bergström, Die Bedeutung der Dextrose für die Arbeit des überlebenden Froschherzens. Zentralbl. f. Physiol., 1902, S. 202.
306) Heffter, Über die Ernährung des arbeitenden Froschherzens. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 29.
307) Albanese, Einfluß der Zusammensetzung der Ernährungsflüssigkeit auf die Tätigkeit des Froschherzens. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 32.
308) Trommsdorff, Untersuchungen über die innere Reibung des Blutes und ihre Beziehung zur Albaneseschen Gummilösung. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 45.
309) Öhrn, Einige Versuche über Gummilösung als Nährflüssigkeit für das Froschherz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 34.
310) S. Ringer, On the mutual antagonism between lime and potash salts in toxic doses. Journ. of physiol., Vol. 5.
311) S. Ringer, Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle. Journ. of physiol., Vol. 3.
312) S. Ringer, Concerning the action of chloride of sodium on the ventricle of the frogs heart. Practitioner, 1882.
313) S. Ringer, Regarding the effect of the saline ingredients of the blood on the contraction of the heart. Brit. med. Journ., 1885, S. 730.
314) Schücking, Über die erholende Wirkung von Alkalisaccharat- und Alkalifruktosatlösungen auf isolierte Herzen. Engelmanns Archiv, 1901, Suppl.
315) Magnus, Die Tätigkeit des überlebenden Säugetierherzens bei Durchströmung mit Gasen. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 47.
316) Öhrwall, Dämpfung und Erweckung der Herzreize. Dubois Archiv, 1893.
317) Öhrwall, Erstickung und Wiederbelebung des isolierten Froschherzens. Skandin. Arch. f. Physiol., Bd. 7.
318) Öhrwall, Über die periodische Funktion des Herzens. Skandin. Archiv f. Physiol., Bd. 8.
319) Göthlin, Über die chemischen Bedingungen für die Aktivität des überlebenden Froschherzens. Skandin. Arch. f. Physiol., Bd. 7.

320) WHITE, On the nutrition of the frogs heart. Journ. of physiol., Vol. 19.
321) LOCKE, Die Speisung des überlebenden Säugetierherzens. Zentralbl. f. Physiol., 1899, S. 568.
322) LOCKE, Towards the ideal arteficial circulating fluid for the isolated frogs heart. Journ. of physiol., Vol. 18.
323) LOCKE, Die Wirkung der Metalle des Blutplasmas und verschiedener Zucker auf das isolierte Säugetierherz. Zentralbl. f. Physiol., 1901, No. 26.
324) LÖB, Über die relative Empfindlichkeit von Fischembryonen etc. PFLÜGERS Archiv, Bd. 55.
325) LÖB, Über die Bedeutung der Ca- und K-Ionen für die Herztätigkeit. PFLÜGERS Archiv, Bd. 80.
326) LÖB, Über Ionen, welche rhythmische Zuckungen der Skelettmuskeln hervorrufen. Festschrift f. FICK. Leipzig 1899.
327) LINGLE, The action of certain ions on ventricular muscle. Amer. journ. of physiol., Vol. 4.
328) LINGLE, The importance of sodium chloride in heart activity. Amer. journ. of physiol., Vol. 8.
329) HOWELL u. COOKE, Action of the inorganic salts upon the isolated working heart. Journ. of physiol., Vol. 14.
330) HOWELL, On the relation of the blood to the automacity and sequence of the heart beat. Amer. journ. of physiol., Vol. 2.
331) HOWELL, An analysis of the influence of the sodium, potassium and calcium salts of the blood on the automatic contractions of heart muscle. Amer. journ. of physiol., Vol. 6.
332) GREENE, On the relation of the inorganic salts of blood to the automatic activity of a strip of ventricular muscle. Amer. journ. of physiol., Vol. 2.
333) WALDEN, Comparison of the effect of certain inorganic solutions and solutions containing serum albumin on the rhythmic contractility of the frogs heart. Amer. journ. of physiol., Vol. 3.
334) KOHNHEIM, Vorlesungen über allgemeine Pathologie, II. Aufl. Leipzig 1882.
335) v. RECKLINGHAUSEN, Allgemeine Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung. Stuttgart 1883.
336) v. BASCH, Allgemeine Physiologie und Pathologie des Kreislaufes. Wien 1892.
337) KREHL, Pathologische Physiologie, III. Aufl. Leipzig 1904.
338) KREHL, Die Erkrankungen des Herzmuskels. In „Spezielle Pathologie und Therapie", her. v. NOTHNAGEL. Wien 1901.
339) JÜRGENSEN, Insuffizienz (Schwäche) des Herzens. In „Spezielle Pathologie und Therapie", her. v. NOTHNAGEL. Wien 1899.
340) JÜRGENSEN, Klappenfehler. In „Spezielle Pathologie und Therapie", her. v. NOTHNAGEL. Wien 1903.
341) JÜRGENSEN, Endokarditis. In „Spezielle Pathologie und Therapie", her. v. NOTHNAGEL. Wien 1900.
342) ALBRECHT, Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens. Berlin 1903.
343) MARTIUS, Allgemeine Pathologie des Kreislaufs. In LUBARSCH-OSTERTAG, „Ergebnisse der allg. Pathologie", I. Bd., 2. Abt. Wiesbaden 1895.
344) THOREL, Pathologie der Kreislauforgane. In „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie", IX. Jahrg., 1. Abt. Wiesbaden 1904.
345) ROSENBACH, Die Krankheiten des Herzens und ihre Behandlung. Wien und Leipzig 1903.
346) ÖRTEL, Allgemeine Therapie der Kreislaufstörungen, IV. Aufl. Leipzig 1891.
347) LEWY, Die Arbeit des gesunden und des kranken Herzens, I u. II. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 31.
348) LEWY, Über den Mechanismus der Aorteninsuffizienz. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 32.
349) MÜLLER, Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg und Leipzig 1889.
350) HIRSCH, Über die Beziehungen zwischen dem Herzmuskel und der Körpermuskulatur und über sein Verhalten bei der Herzhypertrophie. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 64 u. 68.
351) BERGMANN, Über die Größe des Herzens bei Menschen und Tieren. In.-Diss., München 1884.
352) PARROT, Über die Massenverhältnisse des Vogelherzens. Zoolog. Jahrb., 1893.
353) HERING, Über die Beziehung der extrakardialen Herznerven zur Steigerung der Herzschlagszahl bei Muskeltätigkeit. PFLÜGERS Archiv, Bd. 60.
354) JOHANSSON, Über die Einwirkung der Muskeltätigkeit auf die Atmung und Herztätigkeit. Skandin. Archiv f. Physiol., 1893.

355) STÄHELIN, Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Herztätigkeit. Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 59 u. 67.
356) KRAUS, Die Ermüdung als Maß der Konstitution. Bibl. med., 1897.
357) ZUNTZ, Die Ernährung des Herzens und ihre Beziehung zu seiner Arbeitsleistung. Deutsche med. Wochenschr., 1892, No. 6 u. 13.
358) TANGL u. ZUNTZ, Über die Einwirkung der Muskelarbeit auf den Blutdruck. PFLÜGERS Archiv, Bd. 70.
359) KAUFMANN, Recherches expérimentales sur la circulation dans les muscles en état d'activité. Arch. de physiol., 1882.
360) KAUFMANN, Influence des mouvements musculaires physiologiques sur la circulation artérielle et cardiaque. Arch. de physiol., 1892.
361) ATHANASIU u. CARVALLO, Le travail musculaire et le rhythme du coeur. Arch. de physiol., 1898.
362) CHRIST, Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Herztätigkeit. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 53.
363) KARRENSTEIN, Blutdruck und Körperarbeit. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 50.
364) GRÜNBAUM, Über die Beziehungen der Muskelarbeit zur Pulsfrequenz. Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 71.
365) GREBNER u. GRÜNBAUM, Über die Beziehungen der Muskelarbeit zum Blutdruck. Wien. med. Presse, 1899, No. 49.
366) MASING, Über das Verhalten des Blutdrucks des jungen und bejahrten Menschen bei Muskelarbeit. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 74.
367) MORITZ, Der Blutdruck bei Körperarbeit gesunder und herzkranker Individuen. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 77.
368) MAXIMOWITSCH u. RIEDER, Untersuchungen über die durch Muskelarbeit und Flüssigkeitsaufnahme bedingten Blutdruckschwankungen. Deutsch. Archiv f. klin. Med., Bd. 46.
369) HENSCHEN, Mitteilungen aus der medizinischen Klinik zu Upsala. Jena 1899.
370) KORNFELD, Über den Einfluß physischer und geistiger Arbeit auf den Blutdruck. Wien. med. Blätter, 1899, No. 30—32.
371) TSCHLENOFF, Über die Beeinflussung des Blutdruckes durch hydriatische Prozeduren und durch Körperbewegungen. Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therapie, Bd. 1.
372) LÖHLEIN, Über das Verhalten des Herzens bei Schwangeren und Wöchnerinnen. Zeitschr. f. Geburtsh., Bd. 1.
373) DREYSEL, Über Herzhypertrophie bei Schwangeren und Wöchnerinnen. In.-Diss., München 1891.
374) BOLLINGER, Zur Lehre von der Plethora. Münch. med. Woch., 1886, No. 5 u. 6.
375) HEISSLER, Zur Lehre von der Plethora. Arb. a. d. pathol. Inst. zu München, 1884.
376) HENSEN, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutdrucks. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 67.
377) MOSEN, Über das Verhalten des Blutdrucks im Fieber. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 52.
378) BUTTERMANN, Einige Beobachtungen über das Verhalten des Blutdrucks bei Kranken. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 74.
379) BOLLINGER, Über die idiopathische Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Arb. aus dem pathol. Inst. zu München, 1886.
380) BAUER und BOLLINGER, Über idiopathische Herzvergrößerung. Festschrift für PETTENKOFER. München 1893.
381) FRÄNTZEL, Die idiopathischen Herzvergrößerungen. Berlin 1889.
382) RIEDER, Zur Kenntnis der Dilatation und Hypertrophie des Herzens infolge von Überanstrengung und der idiopathischen Herzerkrankungen überhaupt. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 55.
383) SEITZ, Die Überanstrengung des Herzens. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 11 und 12.
384) LEYDEN, Über Herzkrankheiten infolge von Überanstrengung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 11.
385) WOLFHÜGEL, Zur Pathogenese der Überanstrengung des Herzens. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 66.
386) HASENFELD, Über die Herzhypertrophie bei Arteriosklerose. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 59.
387) KREHL, Beitrag zur Kenntnis der idiopathischen Herzmuskelerkrankungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 48.
388) GUTCH, Cardiac hypertrophy and atrophy. Journal of pathology, Vol. 7.
389) ZIEGLER, Die Ursachen der Nierenschrumpfung. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 25.

390) GRAWITZ und ISRAEL, Experimentelle Untersuchungen über Nierenerkrankung und Herzhypertrophie. VIRCHOWS Archiv, Bd. 77.
391) FRIEDLÄNDER, Herzhypertrophie bei Nephritis. DUBOIS Archiv, 1880.
392) ISRAEL, Nierenerkrankung und sekundäre Veränderungen des Zirkulationssystems. VIRCHOWS Archiv, Bd. 86.
393) RIEGEL, Druckerböhung im arteriellen Gefäßgebiet bei Nephritis. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 7.
394) SOTNITCHEWSKY, Über das Verhalten der kleinen Körperarterien bei Granularatrophie der Niere. VIRCHOWS Archiv, Bd. 82.
395) SENATOR, Über die Herzhypertrophie bei Nierenkrankheiten. Deutsche med. Woch., 1903, No. 1.
396) EWALD, Über die Veränderungen kleiner Gefäße bei Morbus BRIGHTII und die darauf bezüglichen Theorien. VIRCHOWS Archiv, Bd. 71.
397) BAMBERGER, Über Morbus BRIGHTII und seine Beziehung zu anderen Krankheiten. VOLKMANNS klinische Vorträge, No. 173.
398) HIRSCH und BECK, Studien zur Lehre von der Viskosität des lebenden menschlichen Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 69 u. 72.
399) JÄGER, Über Herzvergrößerung bei Scharlach- und Diphtherienephritis. Arb. a. d. pathol. Inst. zu München, 1891.
400) FRIEDEMANN, Über die Veränderungen der kleinen Arterien bei Nierenerkrankungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 159.
401) KREHL, Beitrag zur Pathologie der Herzklappenfehler. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46.
402) v. FREY, Physiologische Bemerkungen über die Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46.
403) v. FREY und KREHL, Untersuchungen über den Puls. DUBOIS Archiv, 1890.
404) ROMBERG, Über die Bedeutung des Herzmuskels für die Symptome und den Verlauf der akuten Endokarditis und der chronischen Klappenfehler. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 53.
405) BANTI, Ursachen der Kompensationstörung bei Klappenfehlern. Zentralbl. f. allg. Pathologie, Bd. 6.
406) EHRLICH, Beiträge zur Lehre von der akuten Herzinsuffizienz. Char.-Ann., Bd. 5.
407) BAMBERGER, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Herzens. VIRCHOWS Archiv, Bd. 9.
408) ZIELONKO, Studien über Hypertrophie des Herzens. VIRCHOWS Archiv, Bd. 62.
409) LENHARTZ, Über das Verhalten des linken Ventrikels bei Mitralstenose. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 48.
410) RIEGEL, Über das Verhalten des linken Ventrikels bei den Fehlern der Mitralklappe. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 49.
411) LÜDERITZ, Versuche über den Ablauf des Blutdruckes bei Aortenstenose. Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 20.
412) ZUNTZ und SCHUMBURG, Über die Volumschwankungen des Herzens. DUBOIS Archiv, 1896.
413) BETTELHEIM und KANDERS, Experimentelle Untersuchungen über die künstlich erzeugte Mitralinsuffizienz und ihren Einfluß auf Kreislauf und Lunge. Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 17.
414) KANDERS, Über die Arbeit des linken Herzens bei verschiedener Spannung seines Inhalts. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 21.
415) GROSZMANN, Über die Änderungen der Herzarbeit durch zentrale Reizung von Nerven, I. u. II. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 32.
416) HESSE, Über den Mechanismus des Klappenschlusses. Arch. f. Anat., 1880.
417) FERRANINI, Über experimentelle Aorteninsuffizienz. Die zeitlichen Beziehungen zwischen Geräusch und zweitem Ton bei Aorteninsuffizienz. Zeitschr. f. Heilk., 1903.
418) HOFMANN, Gibt es eine akute, schnell vorübergehende Erweiterung des Herzens? Verh. d. XXI. Kongr. f. inn. Med., 1902.
419) HERZ, Über die aktive Dilatation des Herzens. Deutsch. med. Woch., 1900, No. 8, 9.
420) DE LA CAMP, Experimentelle Studien über die akute Herzdilatation. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 51.
421) WOROBJEW, Zur Frage der Ätiologie der Herzfehler. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 69.
422) WEICHSELBAUM, Beiträge zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Endokarditis. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 4.
423) WEICHSELBAUM, Zur Ätiologie der akuten Endokarditis. Wien. med. Woch. 1885, No. 41.

424) WEICHSELBAUM, Zur Ätiologie der akuten Endokarditis. Zentralbl. f. Bakteriol., 1887, No. 8.
425) WYSSOKOWITSCH, Beitrag zur Lehre von der akuten Endokarditis. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1885, No. 33.
426) WYSSOKOWITSCH, Beiträge zur Lehre von der Endokarditis. VIRCHOWS Archiv, Bd. 103.
427) ORTH, Über die Ätiologie der experimentellen mykotischen Endokarditis. VIRCHOWS Archiv, Bd. 103.
428) ORTH, Über Untersuchungen betreffs der Ätiologie der akuten Endokarditis. Verhandl. d. Deutsch. Naturf.-Vers., 1885.
429) RIBBERT, Über experimentelle Myo- und Endokarditis. Fortschr. d. Med., 1886, No. 1.
430) RIBBERT, Beiträge zur Lokalisation der Infektionskrankheiten. Deutsch. med. Woch., 1885, No. 42.
431) FRÄNKEL und SÄNGER, Untersuchungen über die Ätiologie der Endokarditis. VIRCHOWS Archiv, Bd. 108.
432) NETTER, De l'endocarditide végétante ulcérante d'origine pneumonique. Arch. de physiol., 1886.
433) KÖSTER, Die embolische Endokarditis. VIRCHOWS Archiv, Bd. 72.
434) STERN und HISCHLER, Beiträge zur Ätiologie und Symptomatologie der ulzerösen Endokarditis. Wien. med. Presse, 1887, No. 27, 28.
435) NAUWERK, Über Wandendokarditis und ihr Verhältnis zur Lehre von der spontanen Herzermattung. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 33.
436) ROSENBACH, Bemerkungen zur Lehre von der Endokarditis mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Ergebnisse. Deutsche med. Woch., 1887, No. 32, 33.
437) ZIEGLER, Über den Bau und die Entstehung der endokarditischen Effloreszenzen. Verhandl. d. VII. Kongr. f. inn. Med., 1888.
438) HARBITZ, Studien über Endokarditis. Deutsche med. Woch., 1899, No. 8.
439) VERAGUTH, Normale und entzündete Herzklappen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 139.
440) KÖNIGER, Histologische Untersuchungen über Endokarditis. Arb. a. d. pathol. Institut zu Leipzig, 1902.
441) D. GERHARDT, Über Herzmuskelerkrankungen. Würzburger Abhandl., Bd. 3, 1902.
442) v. RECKLINGHAUSEN, Über die Störungen des Myokardiums. Verh. d. X. internat. med. Kongr., Berlin 1890, Bd 2.
443) ZENKER, Über die Störungen des Myokardiums. Ebenda.
444) ROMBERG, Die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 48 u. 49.
445) JORES, Erkrankungen des Myokards. Zentralbl. f. allg. Pathol., Bd. 7.
446) RIBBERT, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Herzens. VIRCHOWS Archiv, Bd. 147.
447) KÖSTER, Über Myokarditis. Bonner Programm, 1888.
448) SCHAMSCHIN, Beiträge zur Pathologie des Herzmuskels. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 18.
449) FREUND, Zur Kenntnis der akuten diffusen Myokarditis. Berl. klin. Woch., 1898, No. 49, 50.
450) HOCHHAUS u. REINECKE, Über chronische Degeneration des Herzmuskels. Deutsche med. Woch., 1899, No. 46.
451) HENSCHEN, Zur akuten Dilatation beim Alkoholherzen und bei der Herzdegeneration. Mitteil. a. d. Med. Klinik zu Upsala, 1898.
452) AUFRECHT, Alkoholische Myokarditis. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 54.
453) FUJINAMI, Über die Beziehungen der Myokarditis zu den Erkrankungen der Arterienwandungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 159.
454) NIEDNER, Zur Myodegeneratio cordis. Charité-Annalen, Bd. 27.
455) PFEIFFER, Beitrag zur Histologie der akuten Entzündung des Herzmuskels. In.-Diss., Bonn 1887.
456) KELLE, Über primäre chronische Myokarditis. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 49.
457) FIEDLER, Über akute interstitielle Myokarditis. Festschrift. Dresden 1899.
458) WÄHRINGER, Zur Anatomie der Klinik der chronischen Myokarditis. Wien. med. Blätter, 1900, No. 50, 51.
459) SCHLESIER, Zur Ätiologie der akuten Myokarditis. Münch. med. Woch., 1901, S. 950.
460) ZUPPINGER, Zur Kenntnis der diffusen chronischen Myokarditis bei Kindern. Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 35.
461) LEYDEN, Über die Herzaffektion bei Diphtherie. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 4.

462) ROSENBACH, Über Myocarditis diphtherica. VIRCHOWS Archiv, Bd. 70.
463) RIBBERT, Über Myokarderkrankungen bei Diphtherie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 5.
464) LÖWENTHAL, Über die wachsartige Degeneration des Herzmuskels bei Diphtherie. Zentralbl. f. allg. Pathol., Bd. 11, S. 612.
465) HUGUENIN, Etude sur la myocarditide infectieuse diphthérique. Paris 1890.
466) RABOT et PHILIPPE, De la myocarditide diphthérique aigue. Arch. de méd. expér., T. 3.
467) SCHEMM, Veränderungen des Herzens bei Rachendiphtherie. VIRCHOWS Archiv, Bd. 121.
468) SCAGLIOSI, Über die Veränderungen des Herzmuskels bei Diphtherie. VIRCHOWS Archiv, Bd. 146.
469) HESSE, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Diphtherieherzens. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 36.
470) EPPINGER, Die toxische Myolyse des Herzens bei Diphtheritis. Deutsch. med. Woch., 1903, No. 15, 16.
471) UNRUH, Über Myokarditis bei Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 26.
472) HALLWACHS, Über die Myokarditis bei Diphtherie. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 64.
473) VERONESE, Die postdiphtheritische Herzlähmung. Wien. klin. Woch., 1893, No. 17, 22.
474) HERMKES, Herzlähmung nach Diphtherie. In.-Diss., Bonn 1897.
475) SCHMALTZ, Über chronische Herzstörungen nach Diphtherie. Festschrift. Dresden 1899.
476) DRAGO, Beitrag zur Histopathologie des Typhusherzens. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 29.
477) SCHOTT, Influenza und chronische Herzkrankheiten. Verh. d. XVIII. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden 1900.
478) HASENFELD, Über die Entwicklung einer Herzhypertrophie bei der Pyocyaneus-Endocarditis. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 64.
479) HEINECKE, Experimentelle Untersuchungen über die Todesursache bei Perforationsperitonitis. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 69.
480) ROMBERG, Krankheiten der Kreislauforgane. In EBSTEIN-SCHWALBE, „Handb. d. prakt. Medizin", Bd. I.
481) DEHIO, Über das Altern des Herzens. Petersburger med. Woch., 1901, No. 9.
482) DEHIO, Myofibrosis cordis. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 62.
483) RADASEWSKY, Über die Muskelerkrankungen der Vorhöfe des Herzens. Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 27.
484) SACK, Über diffuse fibröse Degeneration der Vorhöfe des Herzens. In.-Diss., Dorpat 1894.
485) AUFRECHT, Über einen Fall von primärer Fragmentation des linken Ventrikels. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 24, Suppl.
486) DUNIN, Ursachen der Fragmentation des Herzmuskels. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 16.
487) TEDESCHI, Über die Fragmentatio myocardii. VIRCHOWS Archiv, Bd. 128.
488) ISRAEL, Zur Entstehung der Fragmentatio myocardii. VIRCHOWS Archiv, Bd. 133.
489) ÖSTREICH, Die Fragmentatio myocardii. VIRCHOWS Archiv, Bd. 135.
490) AMBROSIUS, Ein Fall von spät eingetretenem Tod nach Chloroforminhalation nebst Bemerkungen über die Fragmentatio myocardii. VIRCHOWS Archiv, Bd. 138.
491) STRECKEYSEN, Zur Lehre von der Fragmentatio myocardii. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 26.
492) KARCHER, Über die Fragmentation des Herzmuskels. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 60.
493) KREHL, Über fettige Degeneration des Herzens. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 51.
494) LEYDEN, Über Fettherz. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 5.
495) CURSCHMANN, Zur Lehre vom Fettherz. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 12.
496) GÖBEL, Beiträge zur fettigen Degeneration des Herzens. Zentralbl. f. allg. Pathologie, 1893, No. 18.
497) ROSENFELD, Über die Herzverfettung beim Menschen. Zentralbl. f. inn. Med., 1901, No. 6.
498) LINDEMANN, Über das Fett des normalen und des fettig entarteten Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol., Bd. 38.

499) Winckler, Die Herkunft des Fettes bei der Fettmetamorphose des Herzfleisches. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 48.
500) v. Bezold, Von den Veränderungen des Herzschlags nach Verschließung der Koronararterien. Unters. d. physiol. Labor. zu Würzburg, 1867.
501) Cohnheim u. v. Schulthess-Rechberg, Über die Folgen der Kranzarterienverschließung für das Herz. Virchows Archiv, Bd. 85.
502) Samuelson, Über den Einfluß der Kranzarterienverschließung auf die Herztätigkeit. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 2.
503) Leyden, Über die Sklerose der Koronararterien und die davon abhängigen Krankheitszustände. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 3.
504) v. Frey, Die Folgen der Verschließung von Kranzarterien. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 25.
505) Michaelis, Über einige Ergebnisse der Ligatur der Kranzarterien des Herzens. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 24.
506) Huber, Einfluß der Kranzarterienerkrankung auf das Herz. Virchows Archiv, Bd. 89.
507) H. E. Hering, Über die Beziehung der kardialen Lungenhyperämie zur Atmung. Verh. d. XIX. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1901.
508) R. Heidenhain, Über arhythmische Herztätigkeit. Pflügers Archiv, Bd. 5.
509) Martius, Tachykardie, eine klinische Studie. Stuttgart 1895.
510) Riegel, Über Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 17.
511) Dehio, Über die Bradykardie der Rekonvaleszenten. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 32.
512) Dehio, Über den Einfluß des Atropins auf die arhythmische Herztätigkeit. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 52.
513) Kisch, Über Herzarhythmie der Fettleibigen. Prager Med. Wochenschrift, 1889, No. 21.
514) Knoll, Über Inkongruenz in der Tätigkeit der beiden Herzhälften. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 99, III. Abt.
515) Frank u. Voit, Über die sogenannte Hemisystolie. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 65.
516) Rosenbach, Über artifizielle Herzklappenfehler. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 9.
517) Klebs, Über operative Verletzungen der Herzklappen und deren Folgen. Prag. med. Woch., 1876, No. 2.
518) Goddard, Akademische Preisschrift. Leiden 1879.
519) De Jager, Über das Verhalten des arteriellen Blutdrucks bei plötzlicher Insuffizienz der Aortenklappen. Pflügers Archiv, Bd. 31.
520) Kornfeld, Über den Mechanismus der Aorteninsuffizienz. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 29.
521) Romberg u. Hasenfeld, Über die Reservekraft des hypertrophischen Herzmuskels. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 39.
522) Goldenberg, Über Atrophie und Hypertrophie der Muskelfasern des Herzens. Virchows Archiv, Bd. 103.
523) Tangl, Über die Hypertrophie und das physiologische Wachstum des Herzens. Virchows Archiv, Bd. 116.
524) Balint, Experimentelle Untersuchungen über die Ursachen der Inkompensation bei Herzklappenfehlern. Deutsche med. Woch., 1898, No. 1, 2.
525) Ott, Beiträge zur Kenntnis der normalen und pathologischen Verhältnisse der Ganglien des menschlichen Herzens. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 9.
526) Ott, Über pathologische Befunde an den Herzganglien bei plötzlichem Tod intra operationem. Prag. Med. Wochenschrift, 1890, No. 19.
527) Kusnezow, Über die Veränderung der Herzganglien bei akuten und subakuten Endokarditiden. Virchows Archiv, Bd. 132.
528) Uskow, Zur Pathologie der Herznerven. Virchows Archiv, Bd. 91.
529) Wassilief, Über die Veränderungen des Gehirns und der Herzganglien bei Lyssa. Zentralbl. f. d. med. Wissensch., 1876, No. 36.
530) Lubimoff, Beiträge zur Histologie und pathologischen Anatomie des sympathischen Nervensystems. Virchows Archiv, Bd. 61.
531) Hale White, On the pathological value of the Gasserian, lenticular, spinal and cardiac ganglia. Brain 1890.
532) Nissl, Über die Veränderungen der Nervenzellen bei Vergiftungen. Jena 1896.
533) Nissl, Die Hypothese der spezifischen Nervenzellenfunktion. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie, Bd. 54.

534) VAS, Zur Kenntnis der chronischen Nikotin- und Alkoholvergiftung. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 33.
535) KASOWSKY, Über Veränderungen in den Herzganglien bei akuter Mineralsäurevergiftung. Zentralbl. f. allg. Pathol., 1894, No. 24, 25.
536) STATKEWITSCH, Über Veränderungen der Muskeln und Drüsen, sowie der Herzganglien beim Hungern. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 33.
537) DEUTSCH u. KONRAD, Über die Wirkung einiger Herzgifte auf die Herzganglien. Archiv. internat. de pharmacodyn., T. 4.
538) SCHMIDT, Über Veränderungen der Herzganglien durch Chloroformnarkose. Zeitschr. f. Biol., Bd. 37.
539) MOLLARD et REGAUD, Lésions chroniques du myocarde consécutives à l'intoxication diphthérique. Journ. de physiol. et de pathol. gén., 1899.
540) MOLLARD et REGAUD, Lésions du myocarde dans l'intoxication aigue par la toxine diphthérique. Annales de l'institut PASTEUR, 1897.
541) ROMBERG, PÄSSLER, BRUHNS u. MÜLLER, Experimentelle Untersuchungen über die allgemeine Pathologie der Kreislaufstörung bei akuten Infektionskrankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 64.
542) PÄSSLER u. ROLLY, Experimentelle Untersuchungen über Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 77.
543) BECK u. SLAPA, Über die Einwirkung des Diphtheriegiftes auf den Kreislauf. Wien. klin. Wochenschrift, 1895, No. 18.
544) ENRIQUEZ et HALLION, Recherches expérimentales sur la toxine diphthérique. Arch. de physiol. et de pathol. gén., 1898.
545) v. STEJSKAL, Klinisch-experimentelle Untersuchungen über den Herztod infolge von Diphtherietoxin. Zeitschr. f. klin .Med., Bd. 44 u. 51.
546) ROLLY, Über die Wirkung des Diphtheriegiftes auf das Herz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 42.
547) CHARRIN, Mode d'action des produits sécrétés par les microbes sur le système vasomoteur. Verh. d. X. internat. med. Kongr., Berlin 1891, Bd. 2.
548) TALLQUIST, Einwirkung von Streptokokken und ihrer Toxine auf den Herzmuskel. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 25.
549) HASENFELD u. FENYVESSY, Über die Leistungsfähigkeit des fettig entarteten Herzens. Berl. klin. Woch., 1899, No. 4, 6, 7.
550) PAL, Über die Bedeutung der Herzmuskelveränderung bei der Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 21.
551) HASENFELD, Über die Leistungsfähigkeit des fettig entarteten Aorteninsuffizienzherzens. Berl. klin. Woch., 1900, No. 50.
552) ROTHBERGER, Über die Kreislaufsverhältnisse bei Phosphorvergiftung. Arch. internat. de pharmacodyn., T. 8.
553) LINDEMANN, Über die Funktionsfähigkeit des fettig degenerierten Herzens. Festschrift für JAFFÉ. Braunschweig 1901.
554) LINDEMANN, Über die Wirkung des Oleum Pulegii. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 42.
555) NOTHNAGEL, Die fettige Degeneration der Organe bei Äther- und Chloroformvergiftung. Berl. klin. Wochenschr., 1866, No. 2.
556) UNGAR, Über tödliche Nachwirkung der Chloroforminhalation. Vierteljahrschr. f. ger. Med., 1887.
557) STRASSMANN, Die tödliche Nachwirkung des Chloroforms. VIRCHOWS Archiv, Bd. 115.
558) OSTERTAG, Die tödliche Nachwirkung des Chloroforms. VIRCHOWS Archiv, Bd. 118.
559) MOHAUPT, Der gegenwärtige Stand der Kenntnis von der Wirkung des Chloroforms und Äthers auf den tierischen Organismus. In.-Diss., Leipzig 1899.
560) JUNKERS, Über fettige Entartung infolge von Chloroforminhalation. In.-Diss., Bonn 1883.
561) STOMMEL, Zur Lehre von der fettigen Entartung nach Chloroformeinatmungen. In.-Diss., Bonn 1889.
562) FÖRSTER, Zwei Fälle von parenchymatöser Degeneration im Anschluß an Chloroformnarkose. In.-Diss., Bonn 1902.
563) HEINTZ, Der protrahierte Chloroformtod. In.-Diss., Freiburg 1896.
564) v. MANTEUFFEL, Die üblen Zustände bei und nach Chloroform- und Äthernarkose. Münch. med. Wochenschr., 1896, No. 12.
565) MARTHEU, Über tödliche Chloroformnachwirkung. Berliner klin. Wochenschr., 1896, No. 10.
566) FRÄNKEL, Über anatomische Veränderungen durch Chloroformnachwirkung beim Menschen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 127.

567) Fränkel, Über Chloroformnachwirkung beim Menschen. Virchows Archiv, Bd. 129.
568) Ambrosius, Ein Fall von spät eingetretenem Tod nach Chloroforminhalation. Virchows Archiv, Bd. 138, Suppl.
569) Selbach, Ist nach länger dauernden Ätherinhalationen eine tödliche Nachwirkung derselben zu befürchten? Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 34.
570) S. Ringer, Regarding the action of hydrate of soda, hydrate of ammonia and hydrate of potash on the ventricle of the frogs heart. Journ. of physiol., Vol. 3.
571) S. Ringer, A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. Journ. of physiol., Vol. 4.
572) S. Ringer, A third contribution regarding the influence of the inorganic constituents of the blood on the ventricular contraction. Journ. of physiol., Vol. 4.
573) S. Ringer, An investigation regarding the action of Rubidium and Caesium salts compared with the action of potassium salts on the ventricle of the frogs heart. Journ. of physiol., Vol. 4.
574) S. Ringer, Regarding the influence of the organic constituents of the blood on the contractility of the ventricle. Journ. of physiol., Vol. 6.
575) S. Ringer, Regarding the action of Lime, Potassium and Sodium Salts on skeletal muscle. Journ. of physiol., Vol. 8.
576) Ringer u. Buxton, Concerning the action of small quantities of Calcium, Sodium und Potassium Salts upon the vitality and function of contractile tissue and the cuticular cells of fishes. Journ. of physiol., Vol. 6.
577) Ringer u. Buxton, Upon the similarity and dissimilarity of the behaviour of cardiac and skeletal muscle when brought into relation with solutions containing Sodium, Calcium and Potassium Salts. Journ. of physiol., Vol. 8.
578) Ringer u. Buxton, Concerning the action of Calcium, Potassium and Sodium Salts upon the Eel's Heart and upon the skeletal muscles of the frog. Journ. of physiol., Vol. 8.
579) Maxwell u. Hill, Note upon the effect of calcium and of free oxygen upon rhythmic contraction. Amer. journ. of physiol., Vol. 7.
580) Mickwitz, Vergleichende Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen der Salze der Alkalien und alkalischen Erden. In.-Diss., Dorpat 1874.
581) Böhm, Über die Wirkungen der Barytsalze auf den Tierkörper. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 3.
582) Buchheim, Über die Wirkung der Kaliumsalze. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 3.
583) Guttmann, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen der Kali- und Natronsalze. Berl. med. Wochenschr., 1865, S. 369.
584) Guttmann, Über die physiologische Wirkung der Kali- und Natronsalze. Virchows Archiv, Bd. 38.
585) Podkopäw, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des Chlorkaliums und Chlornatriums auf den tierischen Organismus. Virchows Archiv, Bd. 33.
586) Aubert u. Dehn, Über die Wirkungen des Kaffees, des Fleischextrakts und der Kalisalze auf Herztätigkeit und Blutdruck. Pflügers Archiv, Bd. 9.
587) Böhm, Über Wiederbelebungen nach Vergiftungen und Asphyxie. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 8.
588) Bottazzi, Sur le mécanisme de l'action des sels de potassium sur le coeur. Arch. de physiol., 1896.
589) Astolfoni, Ricerche intorno all' azione farmacologica delle soluzione dei sali di potassio. Arch. internat. de Pharmacodyn., T. 11.
590) Gross, Die Bedeutung der Salze der Ringerschen Lösung für das isolierte Säugetierherz. Pflügers Archiv, Bd. 99.
591) L. Braun, Über die Wirkung der Kalisalze auf das Herz und die Gefäße von Säugetieren. Pflügers Archiv, Bd. 103.
592) Langendorff, Über die angebliche Unfähigkeit des lackfarbenen Blutes, den Herzmuskel zu ernähren. Pflügers Archiv, Bd. 93.
593) Langendorff, Die Kaliwirkung lackfarben gemachten Blutes. Pflügers Arch., Bd. 99.
594) Brandenburg, Zur Wirkung des lackfarbenen Blutes auf das isolierte Froschherz. Pflügers Archiv, Bd. 95.
595) Curci, Ricerche sperimentali sull' azione biologica del tallio. Ref. Virchow-Hirsch's Jahresber., 1895, I, S. 406.
596) Langendorff u. Hueck, Die Wirkung des Kalziums auf das Herz. Pflügers Archiv, Bd. 96.

597) SKLAREK, Zur physiologischen Wirkung der arsenigen Säure. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1866.
598) LESSER, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß einiger Arsenverbindungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 73.
599) KUNZE, Über die Wirkung der arsenigen Säure auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. ration. Med., 1866.
600) BÖHM u. UNTERBERGER, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen der arsenigen Säure. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 2.
601) LÖWI, Zur quantitativen Wirkung von Blausäure, Arsen und Phosphor auf das isolierte Froschherz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 38.
602) H. MEYER, Über die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 14.
603) HAUSER, Beiträge zur Kenntnis von der Phosphorwirkung. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 36.
604) DUCCESCHI, Sur le coeur lentement empoisonné avec du phosphore. Arch. ital. de Biol., T. 31.
605) SOLOWEITSCHYK, Über die Wirkungen der Antimonverbindungen auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 12.
606) CZAPEK u. WEIL, Über die Wirkung des Selens und Tellurs auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 32.
607) HARNACK, Die Wirkungen des Bleis auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 9.
608) HARNACK u. HAFEMANN, Pharmakologische Studien am isolierten Froschherzen mit besonderer Berücksichtigung des Atropins und des Kupfers. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 17.
609) v. MERING, Über die Wirkung des Quecksilbers auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 13.
610) DRESER, Zur Pharmakologie des Quecksilbers. Arch. f. exper. Pharmak., Bd. 32.
611) HEDBOM, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Antiarins. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 48.
612) RINGER, The influence of carbonic acid dissolved in saline solutions on the ventricle of the heart. Journ. of physiol., Vol. 14.
613) STRAUB, Über die Wirkung der Kohlensäure am ausgeschnittenen Froschherzen. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 45.
614) CLEMENS, Untersuchungen über die Wirkung des Äthers und Chloroforms auf Menschen, Tiere und Pflanzen. In.-Diss., Bern 1850.
615) SCHEINESSON, Untersuchungen über den Einfluß des Chloroforms auf die Wärmeverhältnisse des tierischen Organismus und den Blutkreislauf. In.-Diss., Dorpat 1868.
616) SCHMEY, Über den Chloroformtod und die Wirkung des Chloroforms auf das Herz. In.-Diss., Berlin 1885.
617) BANDLER, Wirkung des elektrischen Stromes und von Herzgiften auf das Daphnienherz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 34.
618) FRANÇOIS-FRANCK, Étude sur les principaux accidents de la chloroformisation. Bull. de l'Acad. méd., 1890, p. 697.
619) MAC WILLIAM, On the influence of chloroforme upon the rate of the heartbeat. Journ. of physiol., Vol. 25.
620) CUSHNY, Über Chloroform- und Äthernarkose. Zeitschr. f. Biol., Bd. 28.
621) DIEBALLA, Über die quantitative Wirksamkeit verschiedener Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe auf das Froschherz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 34.
622) BOCK, Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf das isolierte Säugetierherz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 41.
623) HEMMETER, On the effects of certain drugs on the blood-current. Med. rec., 1891, p. 292.
624) HEDBOM, Über die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolierte Säugetierherz. Skandin. Arch. f. Physiol., Bd. 8 u. 9.
625) HARNACK und WITKOWSKI, Über die Beeinflussung der automatischen Froschherzzentren durch einige Substanzen der Chloralgruppe. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 11.
626) POHL, Über Aufnahme und Verteilung des Chloroforms im tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 28.
627) KIONKA, Über Chloroform- und Äthernarkose. Arch. f. klin. Chir., Bd. 50.
628) KNOLL, Über die Wirkung von Chloroform und Äther auf Atmung und Blutkreislauf. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 74, III. Abt. und Bd. 78, III. Abt.
629) KAPPELER, Beiträge zur Lehre von den Anästheticis. Arch. f. klin. Chir., Bd. 40.

630) KAPPELER, Anästhetika. Deutsche Chirurgie, Lfg. 20. Stuttgart 1880.
631) DASTRE, Les anesthésiques. Paris 1890.
632) KRONECKER, Chloroform- oder Äthernarkose. Schweiz. Korr.-Bl., 1890, No. 27.
633) BORNTRÄGER, Über den Tod durch Chloroform und Chloral vom gerichtsärztlichen Standpunkte. Vierteljahrschr. f. ger. Med., Bd. 52, 53.
634) RATIMOFF, Wirkung des Chloroforms auf Herz- und Atmungsorgane. DUBOIS Archiv, 1884.
635) BUTTER, Über Äthernarkose. Arch. f. klin. Chir., Bd. 40.
636) HOLZ, Über das Verhalten der Pulswelle in der Äther- und Chloroformnarkose. In.-Diss., Tübingen 1890.
637) SHORE, Some remarks on the effect of Chloroform on the respiratory centre, the vasomotor centre and the heart. Brit. med. journ., 1891, 21. Nov.
638) EMBLEY, The causation of death during the administration of Chloroform. Brit. med. journ., 1902, 5. Apr., f.
639) SCHMEY, Über den Chloroformtod und die Wirkung des Chloroforms auf das Herz. Therap. Mon., 1888, S. 141.
640) CERVELLO, Über die physiologische Wirkung des Paraldehyds und Beiträge zu den Studien über das Chloralhydrat. Arch. f. exper. Pharmak., Bd. 16.
641) v. LEY, Beiträge zur pharmakologischen Kenntnis der narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe. In.-Diss., Straßburg 1889.
642) LÖHERS, Über den Einfluß des Bromäthyls auf Atmung und Kreislauf. In.-Diss., Berlin 1890.
643) REGLI, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Bromäthyls auf Herz und Nieren. In.-Diss., Bern 1892.
644) CYON, Über die toxische Wirkung der Baryt- und Oxalsäureverbindungen. DUBOIS Archiv, 1866.
645) KOCH, Über die Wirkung der Oxalate auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 14.
646) GEUE, Über die Wirkung der Oxalsäure auf den Froschorganismus. In.-Diss., Würzburg 1891.
647) SANTESSON, Über die Wirkung einiger China-Alkaloide auf das isolierte Froschherz und auf den Blutdruck des Kaninchens. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 32.
648) HEUBACH, Beiträge zur Pharmakodynamik des Chinins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 5.
649) PANTELEJEW, Das salzsaure Chinin und das schwefelsaure Atropin. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1880, S. 529.
650) EULENBURG, Über die Wirkungen des schwefelsauren Chinins. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1865.
651) SEE et BOCHEFONTAINE, Action physiologique du sulfate de quinine sur l'appareil circulatoire. Compt. rend., T. 96.
652) JERUSALIMSKY, Über die physiologischen Wirkungen des Chinins. In.-Diss., Berlin 1875.
653) LEWIZKY, Über den Einfluß des schwefelsauren Chinins auf die Temperatur und Blutzirkulation. VIRCHOWS Archiv, Bd. 47.
654) BLOCK, Uber den Einfluß des salzsauren Chinins auf Temperatur und Herzaktion. In.-Diss., Göttingen 1870.
655) SCHTSCHEPOTJEW, Selbständige Kontraktion der Herzspitze etc. unter dem Einflusse des Chinins. PFLÜGERS Archiv, Bd. 19.
656) RÖHRIG, Über den Einfluß der Galle auf die Herztätigkeit. Arch. d. Heilk., 1863.
657) LANDOIS, Über den Einfluß der Galle auf die Herzbewegung. Deutsche Klinik, 1863, No. 46.
658) TRAUBE, Über den Einfluß der gallensauren Salze auf die Herztätigkeit. Berl. klin. Woch., 1864, S. 85 u. 145.
659) FELTZ u. RITTER, De l'action des sels biliaires sur le pouls, la tension, la respiration et la température. Compt. rend., T. 82.
660) KÜHNE, Über direkte und indirekte Muskelreizung mittels chemischer Agentien. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1859.
661) KÜHNE, Über die chemische Reizung der Muskeln und Nerven und ihre Bedeutung für die Irritabilitätsfrage. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1860.
662) ALBERS, Über die Wirkung der Glykocholsäure auf die Muskel- und Nerventätigkeit. VIRCHOWS Archiv, Bd. 23.
663) SCHACK, Über die Wirkungen der Galle auf das Herz. In.-Diss., Gießen 1869.
664) RANKE, Untersuchungen über die chemischen Bedingungen der Ermüdung des Muskels. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1864.

665) Spalitta, Azione della bile sui movimenti del cuore. Arch. per le scienz. med., Vol. 11.
666) Wickham-Legg, An inquiry into the cause of the slow pulse in jaundice. Proc. of the Royal Soc., 1876.
667) Blay, Experimentelle Untersuchung über die Wirkung des gallensauren Natrons auf die Herztätigkeit. In.-Diss., Erlangen 1877.
668) Schiff, Acides biliaires. Rev. méd. de la Suisse, 1881, No. 2.
669) Biedl u. Kraus, Über eine bisher unbekannte toxische Wirkung der Gallensäuren auf das Zentralnervensystem. Zentralbl. f. inn. Med., 1898, No. 47.
670) Bickel, Action de la bile et des sels biliaires sur le système nerveux. Compt. rend., T. 124.
671) Löwit, Über den Einfluß der gallensauren Salze auf die Herztätigkeit etc. Zeitschr. f. Heilk., 1882.
672) Weintraud, Über die Ursache der Pulsverlangsamung im Ikterus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 34.
673) Dufour, Du rhythme couplé du coeur avec pouls bigéminé au cours de l'ictère. Gaz. hebdom. de Méd. et Chir., 1901, No. 86.
674) Rywosch, Über die giftige Wirkung der Gallensäuren. In.-Diss., Dorpat 1891.
675) Brandenburg, Über die Wirkung der Galle auf das Herz. Engelmanns Archiv, 1903, Suppl.
676) Braun u. Mager, Über die Wirkung der Galle und der gallensauren Salze auf das isolierte Säugetierherz. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 108, III. Abt.
677) Heubner, Über die Wirkung des Kampfers auf die Leistung des Froschherzens. Arch. d. Heilk., Bd. 11.
678) Harnack u. Witkowski, Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und Kalabarin. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 5.
679) Wiedemann, Beiträge zur Pharmakologie des Kampfers. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 6.
680) Maki, Über den Einfluß des Kampfers, Koffeins und Alkohols auf das Herz. In.-Diss., Straßburg 1884.
681) Alexander-Levin, Zur Pharmakologie der Kampfergruppe. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 27.
682) Pässler, Experimentelle Untersuchungen über die allgemeine Therapie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 64.
683) Gottlieb, Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verh. d. XIX. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1901.
684) Sahli, Herzmittel und Vasomotorenmittel. Ebenda.
685) Wagener, Untersuchungen über die Wirkung des Kampfers und der Kampfersäure. In.-Diss., Marburg 1889.
686) Pellacani, Zur Pharmakologie der Kampfergruppe. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 17.
687) Stockmann, The physiological action of borneol. Journ. of physiol., Vol. 9.
688) Winterberg, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Kampfers auf das Herz und die Gefäße von Säugetieren. Pflügers Archiv, Bd. 14.
689) Seligmann, Zur Kreislaufwirkung des Kampfers. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 52.
690) Böhme, Über die Wirkung des Kampfers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 52.
691) Löb, Über die Beeinflussung des Koronarkreislaufs durch einige Mittel. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 51.
692) Voit, Untersuchungen über die Wirkungen des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel. München 1860.
693) Stuhlmann und Falk, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen des Koffeins. Virchows Archiv, Bd. 11.
694) Johannsen, Über die Wirkungen des Koffeins. In.-Diss., Dorpat 1869.
695) Wagner, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Koffeins auf Herz und Gefäßapparat. In.-Diss., Berlin 1885.
696) Dreser, Über Herzarbeit und Herzgifte. Arch. f. exper. Pharmak., Bd. 24.
697) Aubert, Über den Koffeingehalt des Kaffegetränks und über die Wirkungen des Koffeins. Pflügers Archiv, Bd. 5.
698) Leven, Action physiologique et médicamenteuse de la caféine. Arch. de physiol., 1868.
699) Swirski, Über die Beeinflussung des Vaguszentrums durch das Koffein. Pflügers Arch., Bd. 103.

700) RIEGEL, Über die therapeutische Verwendung der Koffeinsalze bei Herzkrankheiten. Verhandl. d. III. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1884.
701) GLUPE, Über die Wirkung der Koffeinsalze bei Herzkrankheiten. In.-Diss., Berlin 1884.
702) CURSCHMANN, Über die therapeutischen Wirkungen des Koffeins. Deutsch. med. Woch., 1885, No. 4.
703) CUSHNY und VAN NATEN, On the action of caffeine on the mammalian heart. Arch. internat. de pharmacodyn., T. 9.
704) CUSHNY, A contribution to the pharmacology of the mammalian heart. Brit. Med. Journ., 1898, 23. April.
705) BOCK, Über die Wirkung des Koffeins und des Theobromins auf das Herz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 43.
706) SANTESSON, Einige Versuche über die Wirkung des Koffeins auf das Herz des Kaninchens. Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 12.
707) FRANK und WEINLAND, Die Wirkung von Koffein auf den Herzmuskel. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. München 1899.
708) FRENKEL, Klinische Untersuchungen über die Wirkung von Koffein, Morphium, Secale cornutum und Digitalis auf den arteriellen Blutdruck. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 46.
709) ASKANAZY, Klinisches über Diuretin. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 56.
710) BREUER, Zur Therapie und Pathogenie der Stenokardie und verwandter Zustände. Münch. med. Woch., 1902, S. 1604.
711) ZIMMERBERG, Untersuchungen über den Einfluß des Alkohols auf die Tätigkeit des Herzens. In.-Diss., Dorpat 1869.
712) GUTNIKOW, Über den Einfluß des Alkohols auf die Blutzirkulation. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 21.
713) HASKOVEC, Etudes expérimentales concernant l'action de l'alcool sur l'innervation du coeur. Arch. de méd. expér., 1901.
714) HASKOVEC, Nouvelles contributions à la question de l'action de l'alcool sur le coeur et sur la circulation du sang. Arch. de méd. expér., 1901.
715) WEISSENFELD, Der Wein als Erregungsmittel beim Menschen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 71.
716) VON DER MÜHLL und JAQUET, Zur pharmakologischen Wirkung des Alkohols. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte, 1891.
717) BINZ, Neue Versuche über Weingeistwirkung. Ther. d. Geg., 1899, Heft 1.
718) BINZ, Alkohol als Arzneimittel. Berl. klin. Woch., 1903, No. 4.
719) KOCHMANN, Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz. Arch. internat. de pharmacodyn., T. 13.
720) V. JACKSCH, Der Weingeist als Heilmittel. Verh. d. VII. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1888.
721) ROSENFELD, Der Einfluß des Alkohols auf den Organismus. Wiesbaden 1901.
722) SWIENTOCHOWSKI, Über den Einfluß des Alkohols auf die Blutzirkulation. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 46.
723) FINKELNBURG, Einfluß des Alkohols auf den Hirn-Rückenmarkdruck. Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 80.
724) UMPFENBACH, Über den Einfluß einiger flüchtiger Stoffe auf das Herz. In.-Diss., Halle 1881.
725) GREHANT, Injection de l'alcool éthylique dans le sang veineux. Compt. rend, de la Soc. de Biol., 1895, p. 1154.
726) OLIVER u. SCHÄFER, The physiological effect of extracts of the suprarenal capsules. Journ. of physiol., Vol. 18.
727) GOTTLIEB, Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf Herz und Blutdruck. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 38.
728) GOTTLIEB, Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf Herz und Gefäße. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 43.
729) WALLACE u. MOGK, The action of suprarenal extract on the mammalian heart. Amer. journ. of physiol., Vol. 2.
730) CLEGHORN, The action of animal extracts, bacterial cultures and culture filtrations on the mammalian heart muscle. Amer. journ. of physiol., Vol. 2.
731) WITHERING, An account of the Foxglove and some of its medical uses; with practical remarks on dropsy and other diseases. Birmingham 1785.
732) SCHIEMANN, De digitali purpurea. In.-Diss., Göttingen 1786.
733) FERRIAR, An essay on the medical properties of the Digitalis purpurea or foxglove. London u. Manchester 1799.

734) BEDDOES, Observations on the medical and domestic management, on the powers of Digitalis purpurea and on the cure of Scrofula. London 1801.
735) KINGLAKE, Cases and observations on the medical efficacy of Digitalis purpurea London 1801.
736) BIDAULT DE VILLIERS, Essai sur les propriétés médicales de la Digitale pourprée, III éd. Paris 1812.
737) BLAKE, Observations on the physiological effects of various agents introduced into the circulation as indicated by the haemodynamometer. Edinb. med. and surg. journal, 1839.
738) BLAKE, On the action of Digitalis. Journ. of physiol., Vol. 4.
739) BRIQUET, Traité thérapeutique du quinquina et de ses préparations. Paris 1853.
740) TRAUBE, Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie. Berlin 1871.
741) LENZ, Experimenta de ratione inter pulsus frequentiam, sanguinis pressionem lateralem et sanguinis fluentis celeritatem obtinente. In.-Diss., Dorpat 1853.
742) KLUG, Über die Wirkung des Digitalins auf die Blutgefäße und das Herz. DUBOIS Achiv, 1880.
743) ACKERMANN, Über die physiologischen Wirkungen des Digitalins auf den Kreislauf und die Temperatur. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 11.
744) BÖHM, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalins. PFLÜGERs Archiv, Bd. 5.
745) GÖRTZ, Untersuchungen über die NATIVELLEschen Digitalispräparate in chemischer und physiologischer Beziehung. In.-Diss., Dorpat 1873.
746) KAUFMANN, Effets physiologiques de la digitaline amorphe. Rev. de Méd., 1884, p. 381.
747) STANNIUS, Untersuchungen über die Wirkung der Digitalis und des Digitalins. Arch. f. Heilk., 1851.
748) MARME, Die wirksamen Bestandteile des Helleborus niger, viridis und foetidus. Zeitschr. f. rat. Med., 1866.
749) LEGROUX, Action physiologique de la digitale. Gaz. hebdom. de Méd., 1867, No. 6—11.
750) GOURVAT, Expériences sur l'action physiologique de la digitale et de la digitaline sur les tissus et fonctions de l'économie. Gaz. méd. de Paris, 1871.
751) MEGEVAND, Etude de la physiologie expérimentale; action de la digitale et de la digitaline. Paris 1872.
752) WINOGRADOFF, Über die Einwirkung des Digitalins auf den Stoffwechsel und auf den mittleren Blutdruck in den Arterien. VIRCHOWs Archiv, Bd. 22.
753) TALMA und V. D. WEYDE, Über die Wirkung von Digitalis, Ammoniak, Koffein und Chinin auf das Herz. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 9.
754) ZERNER, Über den Einfluß der Digitalis auf die Respiration. Wien. klin. Woch., 1891, S. 679 u. 702.
755) POPPER, Über die physiologische Wirkung des Strophantins. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 16.
756) A. B. MEYER, Zur Lehre von den Herzgiften. Unters. a. d. Züricher physiol. Labor., 1869.
757) L. BRUNTON and MEYER, Action of Digitalis on the blood-vessels. Journ. of Anat. and Physiol., Vol. 7.
758) L. BRUNTON and PYE, Physiological action of the bark of Erythrophleum guinense. Proc. of the Royal Soc., 1876.
759) L. BRUNTON and TUNNICLIFFE, On the cause of the rise of blood-pressure produced by Digitalis. Journ. of physiol., Vol. 20.
760) L. BRUNTON, On Digitalis. Thesis. Edinburgh 1866.
761) KOBERT, Über die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agentien. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 22.
762) TSCHISTOVITSCH, Über die physiologische und therapeutische Wirkung der Radix Hellebori viridis auf das Herz und auf die Blutzirkulation. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1887, S. 513.
763) V. OPENCHOWSKI, Das Verhalten des kleinen Kreislaufs gegenüber einigen pharmakologischen Agentien, besonders gegen die Digitalisgruppe. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 16.
764) BRADFORD and DEAN, The pulmonary circulation. Journ. of physiol., Vol. 16.
765) DONALDSON and STEFFENS, The influence of Digitaline on the work of the heart and on the flow through the blood-vessels. Journ. of physiol., Vol. 4.
766) DOTSCHEWSKI, Über die physiologische und therapeutische Wirkung des flüssigen Extrakts von Apocynum cannabinum. Wien. klin. Rundsch., 1895, No. 40.

767) BAYET, Action de la digitaline amorphe sur la circulation cardiopulmonaire. Journ. de méd., chir. et pharmacol., 1891.
768) BUBNOFF, Über die physiologische und therapeutische Wirkung der Adonis vernalis Pflanze. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 33.
769) SIERGIEJENKO, Untersuchungen über die Wirkungen des Adonidins. Ref. SCHMIDTs Jahrb., Bd. 220, S. 132.
770) SCHLAGDENHAUFFEN und REEB, La coronilline. Arch. internat. de pharmacodyn., T. 3.
771) v. SCHROFF, Beiträge zur Kenntnis der Antiarinwirkung auf die Kreislauforgane. Öster. med. Jahrb., 1874, S. 259.
772) FRASER, The action and uses of Digitalis and its substances with special reference to Strophantus. Brit. med. journ., 1885, p. 904.
773) CLOETTA, Über die Bestandteile der Folia Digitalis. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 41.
774) CLOETTA, Digalen. Münch. med. Woch., 1904, No. 33.
775) FRANÇOIS-FRANCK in POTAINs Clinique médicale de la charité, 1893.
776) SCHMIEDEBERG, Über die Digitalinwirkung am Herzmuskel des Frosches. Festschrift f. LUDWIG. Leipzig 1874.
777) SCHMIEDEBERG, Beiträge zur Kenntnis der pharmakologischen Gruppe des Digitalins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 16.
778) WILLIAMS, Über die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitaliswirkung. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 13.
779) DURDUFI, Beiträge zur pharmakologischen Physiologie des Froschherzens. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 25.
780) KOPPE, Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung des Digitoxins, Digitalins und Digitaleins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 3.
781) JAKOBJ, Zur Physiologie des Herzens unter Berücksichtigung der Digitaliswirkung. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 44.
782) WYBOUW, Beitrag zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkung der Stoffe aus der Digitalisgruppe. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 44.
783) BENEDICENTI, Über die Wirkung der Stoffe der Digitalisgruppe bei extrakardialer Applikation. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 47.
784) STRAUB, Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen, suspendierten Froschherzen. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 45.
785) BRANDENBURG, Zur Herzmuskelwirkung der Digitalis. Verh. d. XXI. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1904.
786) BRANDENBURG, Über die Eigenschaft des Digitalins, beim Froschherzen die selbständige Erzeugung von Bewegungsreizen an der Grenze von Vorhöfen und Kammer anzuregen. ENGELMANNs Archiv, 1904, Suppl.
787) FRANK, Die Wirkung von Digitalis (Helleborein) auf das Herz. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. zu München, 1898.
788) CUSHNY, On the action of substances of the Digitalis series on the circulation in mammals. Journ. of exper. med., Vol. 2.
789) FRÄNKEL, Tonographische Untersuchungen über Digitaliswirkung. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 40.
790) HEINZ, Experimentelle Untersuchungen über Digitaliswirkung. Verh. d. XVIII. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1900.
791) PLETNEW, Über das Verhalten der Anspruchsfähigkeit des unter Digitaliseinfluß stehenden Säugetierherzens. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther., Bd. 1.
792) BRAUN u. MAGER, Über die Wirkung der Digitaliskörper auf das isolierte Säugetierherz. Sitzungsber. d. Wien. Akad., Bd. 108, III. Abt.
793) GOTTLIEB u. MAGNUS, Digitalis und Herzarbeit. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 51.
794) HARNACK, Die Deutung pharmakologischer Tatsachen für die Physiologie des Froschherzens. Halle 1881.
795) HARNACK, Die Wirkung gewisser Herzgifte im Lichte der myogenen Theorie der Herzfunktion. ENGELMANNs Archiv, 1904.
796) BÖHM, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871.
797) BÖHM, Wirkung der Arzneimittel auf das Herz und die Blutgefäße. Trans. of the VII. internat. med. Kongr., London 1881, Vol. 1.
798) RÖTHER, Übersichtliche Darstellung der Untersuchungsmethoden und der Giftwirkungen am Herzmuskel des Kaltblüters. In.-Diss., Leipzig 1891.
799) SCHMIEDEBERG, Untersuchungen über einige Giftwirkungen am Froschherzen. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, 1870, math.-physik. Klasse.
800) SCHMIEDEBERG u. KOPPE, Das Muskarin. Leipzig 1869.

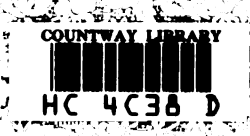
801) Prevost u. Monnier, Note relative à l'action physiologique de la muscarine. Gaz. méd. de Paris, 1874, p. 243.
802) Alison, Des agents qui peuvent faire cesser l'arrêt diastolique du coeur produit par muscarine. Gaz. med. de Paris, 1875, p. 88.
803) Schiff, Del avvelenamento per funghi. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1876, S. 904.
804) Seeth Jordan, Beiträge zur Kenntnis der pharmakologischen Gruppe des Muskarins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 8.
805) Petri, Beiträge zu der Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens. In.-Diss., Bern 1880.
806) Schmiedeberg, Bemerkungen über die Muskarinwirkung. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 14.
807) Gaskell, On the tonicity of the heart and blood vessels. Journ. of physiol., Vol. 3.
808) Sokoloff, Physiologische und toxikologische Studien am Herzen. In.-Diss., Bern 1881.
809) Glause, Zur Kenntnis der Hemmungsmechanismen des Herzens. In.-Diss., Bern 1884.
810) Luchsinger, Eine toxikologische Versuchsreihe. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 14.
811) Klug, Die Wirkung des Muskarins auf die Zirkulationsorgane. Dubois Arch., 1882.
812) S. Ringer, Concerning the influence of season and of temperature on the action and on the antagonism of drugs. Journ. of physiol., Vol. 3.
813) Gaskell, On the action of Muscarine upon the heart. Journ. of physiol., Vol. 8.
814) Kobert, Über die Deutung der Muskarinwirkung am Herzen. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 20.
815) Cushny, Über die Wirkung des Muskarins auf das Froschherz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 31.
816) Weinzweig, Über das Verhalten des mit Muskarin vergifteten Herzens und seiner Nerven. Dubois Archiv, 1882.
817) v. Bezold, Über die physiologischen Wirkungen des schwefelsauren Atropins. Unters. d. physiol. Labor. in Würzburg, Bd. 1.
818) Keuchel, Das Atropin und die Hemmungsnerven. In.-Diss., Dorpat 1888.
819) Harnack, Über die Wirkung des Atropins und Physostigmins auf Pupille und Herz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 2.
820) Roszbach u. Fröhlich, Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Atropins und Physostigmins auf Pupille und Herz. Roszbachs pharmakol. Unters., Bd. 1.
821) Roszbach u. Papilsky, Einwirkung der Blausäure auf Kreislauf und Blut. Roszbachs pharmakol. Untersuchungen, Bd. 2.
822) Grasset u. Amblard, Emétine et Atropine. Ref. Virchow-Hirsch's Jahresber., 1881, S. 446.
823) Langendorff, Herzmuskel und Atropin. Dubois Archiv, 1886.
824) Truhart, Ein Beitrag zur Nikotinwirkung. In.-Diss., Dorpat 1869.
825) Basch u. Oser, Untersuchungen über die Wirkungen des Nikotins. Med. Jahrb., 1872, S. 13.
826) Wertheimer u. Colas, Contributions à l'etude de l'action de la nicotine sur la circulation. Arch. de physiol., 1891.
827) Winterberg, Über die Wirkung des Nikotins auf die Atmung etc. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 43.
828) Beyer, The direct action of Nikotin upon the mammalian heart. J. Hopkins Hosp. Rep., Vol. 9.
829) Rosenthal, Über die physiologische Wirkung des Nikotins. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1863, S. 737.
830) van Praag, Nikotin. Virchows Archiv, Bd. 8.
831) Harnack u. H. Meyer, Untersuchungen über die Wirkungen der Jaborandiblätter nebst Bemerkungen über die Gruppe des Nikotins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 12.
832) Kahler u. Soyka, Kymographische Versuche über Jaborandi. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 7.
833) Nawrocki, Einwirkung des Pilocarpinum muriaticum auf den tierischen Organismus. Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1878, S. 97.
834) Pilicier, Contribution à l'étude du Jaborandi. In.-Diss., Bern 1875.

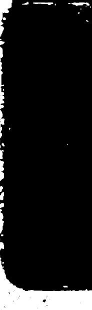
835) HARDY u. BOCHEFONTAINE, De l'action du Jaborandi sur la sécrétion des glandes. Gaz. méd. de Paris, 1875, S. 309.
836) MARSHALL, On the physiological action of the alkaloids of Jaborandi leaves. Journ. of physiol., Vol. 31.
837) LANGLEY u. DICKINSON, Pituri and Nicotin. Journ. of physiol., Vol. 11.
838) CURSCHMANN, Über Pilocarpinum muriaticum. Berl. klin. Woch., 1877, No. 25.
839) LEYDEN, Über die Wirkungen des Pilocarpinum muriaticum. Berl. klin. Woch., 1877, No. 27, 28.
840) PETRINA, Über Pulsverlangsamung und Arhythmie nach kleinen Dosen von Pilocarpinum muriaticum. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 21.
841) OHMS, Über Pilocarpinum muriaticum. Petersb. med. Woch., 1878, No. 6.
842) LÖSCH, Über Pilocarpinum muriaticum. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 21.
843) KÖLLIKER, Physiologische Untersuchungen über die Wirkungen einiger Gifte. VIRCHOWS Archiv, Bd. 10.
844) TILLIE, Über die Wirkungen des Kurare und seiner Alkaloide. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 27.
845) PREVOST, Recherches relatives à l'action physiologique du bromhydrate de coniine. Arch. de physiol., 1880.
846) TIRYAKIAN, Etude expérimentale et clinique sur la coniine et ses sels. Thèse de Paris, 1878.
847) J. FICK, Über die Wirkung des Sparteins auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 1.
848) LABORDE u. LEGRIS, La spartéine. Arch. de physiol., 1886.
849) SEE, Du sulfate de Spartéine comme médicament dynamique et régulateur du coeur. Compt. rend., T. 101.
850) DE RYMON, Etude expérimentale de la spartéine et de son sulfate. Thèse de Paris, 1880.
851) LANGGAARD, Über Sparteinum sulfuricum. Therap. Monatsh., 1887, S. 229.
852) GARAND, Contribution à l'étude du sulfate de Spartéine. Thèse de Paris, 1886.
853) GLUZINSKY, Über die physiologische und klinische Wirkung des schwefelsauren Sparteins. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 44.
854) MASIUS, Etude physiologique et clinique du sulfate de spartéine. Bull. de l'Acad. de Belg., 1887.
855) GRIFFE, Etude expérimentale sur l'action physiologique du sulfate de spartéine. Thèse de Nancy, 1886.
856) PAWLOW, Sparteinum sulfuricum. Ref. Therap. Mon., 1888, S. 517.
857) CERNA, Amer. med. surg. Bull., 1894.
858) CUSHNY u. MATTHEWS, Über die Wirkung des Sparteins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 35.
859) HÜRTHLE, Orientierungsversuche über die Wirkung des Oxysparteins auf das Herz. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 30.
860) OTT, Note on the action of lobelina on the circulation. Bost. med. and surg. journ., 1875, p. 124.
861) RÖNNBERG, Über die Wirkung des Lobelins auf den tierischen Organismus. In.-Diss., Rostock 1880.
862) DRESER, Pharmakologische Untersuchungen über das Lobelin der Lobelia inflata. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 26.
863) PUTZEYS u. ROMIE, Mémoires sur l'action physiologique de la Gelsémine. Brüssel 1878.
864) CUSHNY, Die wirksamen Bestandteile des Gelsemium sempervirens. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 31.
865) HARNACK u. WITKOWSKI, Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und Kalabarin. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 5.
866) KÖHLER, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Herzwirkung der Calabar. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 1.
867) FRASER, On the physiological action of calabar bean. Edinburgh 1867.
868) v. BEZOLD u. GÖTZ, Über einige physiologische Wirkungen des Kalabargiftes. Zentralbl. f. d. med. Wissensch., 1867, S. 241.
869) RÖBER, Über die Wirkung des Kalabarextraktes auf Herz und Rückenmark. In.-Diss., Berlin 1868.
870) SCHWEDER, Über Eserin und Eseridin. In.-Diss., Dorpat 1889.
871) ROSZBACH, Die physiologischen Wirkungen des Kolchicin. ROSZBACHS pharmakol. Unters., Bd. 2.
872) BÖHM, Paradoxe Vaguswirkungen beim kuraresierten Tiere. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 4.

873) HARNACK, Über die Wirkungen des Apomorphins am Säugetier und am Frosch. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 2.
874) DAVID, Contribution à l'étude physiologique du chlorhydrate d'apomorphine. In.-Diss., Zürich 1875.
875) BÖHM, Über die physiologischen Wirkungen des Pseudakonitins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 1.
876) BÖHM u. WARTMANN, Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des deutschen Akonitins. Verh. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg, 1872.
877) MATTHEWS, A study of the action of aconitin on the mammalian heart and circulation. Journ. of exper. med., Vol. 2.
878) BÖHM, Beiträge zur Kenntnis der Alkaloide der Stephanskörner (Delphinium staphysagria). Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 3.
879) v. BEZOLD u. HIRT, Über die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrins. Unters. d. physiol. Labor. in Würzburg, Bd. 1.
880) KAREWSKI, Über den Einfluß einiger Herzgifte auf den Herzmuskel des Frosches. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 5.
881) PECHOLIER u. REDIER, Nouvelles recherches expérimentales sur l'action physiologique de la vératrine. Compt. rend., T. 96.
882) S. RINGER, An experimental investigation to ascertain the action of veratria on cardiac contraction. Journ. of physiol., Vol. 6.
883) LISSAUER, Untersuchungen über die Wirkungen der Veratrumalkaloide. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 23.
884) WATTS EDEN, Über die Wirkungen des Protoveratrins. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 29.

Druck von Ant. Kämpfe in Jena.

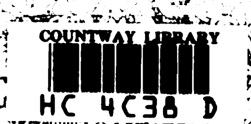



COUNTWAY LIBRARY
HC 4C38 D




G.E. STECHERT & Co
(ALFRED HAFNER)





E. STECHERT & Co